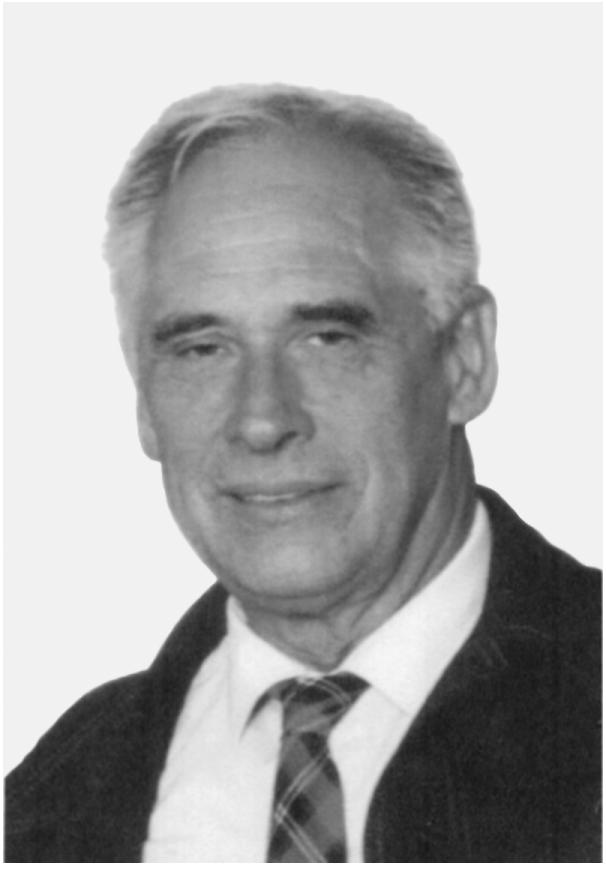


Львов Дмитрий Константинович,

академик РАН, профессор, доктор медицинских наук,
лауреат Государственной премии Российской Федерации
в области науки и техники

ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского»
Минздрава России

Научный совет по вирусологии

РУКОВОДСТВО ПО ВИРУСОЛОГИИ

ВИРУСЫ И ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Под редакцией академика РАН
Д.К. Львова

Медицинское информационное агентство
Москва
2013

УДК 616-022:616.9
ББК 52.63
Р84

Р84 **Руководство по вирусологии**: Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / Под ред. академика РАН Д.К. Львова. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. — 1200 с.: ил.

ISBN 978-5-9986-0145-3

Издание является наиболее полным современным отечественным руководством по общей и частной вирусологии. В нём детально описаны вирусологические методы (классические и молекулярно-генетические), даётся подробная информация обо всех известных на сегодняшний день вирусных инфекциях человека (свыше 150) и основных вирусных инфекциях животных (свыше 150).

Для медицинских работников, ветеринарных специалистов, биологов, специалистов в области биологической безопасности, аспирантов для подготовки к сдаче экзамена в объёме кандидатского минимума по вирусологии, молекулярной биологии, инфекционным болезням, студентов медицинского, ветеринарного, биологического профиля в качестве пособия по углублённому изучению вирусологии и вирусных болезней, широкого круга читателей, желающих получить объективную информацию о вирусах и вызываемых ими инфекциях.

УДК 616-022:616.9
ББК 52.63

ISBN 978-5-9986-0145-3

© Львов Д.К., 2013
© Коллектив авторов, 2013
© Оформление. ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторский коллектив

Авторами руководства по медицинской вирусологии являются сотрудники ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Все они известны в России и за рубежом в качестве профессионалов в области написанных ими разделов.

Дмитрий Константинович Львов, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники

Константин Петрович Алексеев, кандидат биологических наук

Людмила Михайловна Алимбарова, кандидат медицинских наук, доцент

Тарас Иванович Алипер, доктор биологических наук, профессор

Сергей Владимирович Альховский, кандидат биологических наук

Валерия Львовна Андронова, кандидат биологических наук

Марина Владимировна Баландина, кандидат биологических наук

Игорь Феликсович Баринский, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ

Юрий Михайлович Батуев, кандидат биологических наук

Алексей Львович Беляев, кандидат медицинских наук

Лидия Севастьяновна Блинова, кандидат биологических наук

Марина Ридовна Бобкова, доктор биологических наук

Андрей Геннадьевич Ботиков, старший научный сотрудник

Елена Ивановна Бурцева, доктор медицинских наук

Александр Михайлович Бутенко, доктор биологических наук, профессор, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники

Анна Евгеньевна Верховская, кандидат ветеринарных наук

Олег Анатольевич Верховский, доктор биологических наук, профессор

Наталья Никифоровна Власова, доктор биологических наук

Георгий Артемьевич Галегов, доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники

Мансур Мухамедович Гараев, доктор биологических наук, профессор

Татьяна Владимировна Гребенникова, доктор биологических наук, профессор

Сергей Васильевич Грибенча, доктор биологических наук

Владимир Борисович Григорьев, доктор биологических наук

Олег Фёдорович Гробов, доктор ветеринарных наук, профессор

Михаил Иванович Гулюкин, академик РАН, доктор ветеринарных наук, профессор

Пётр Григорьевич Дерябин, доктор медицинских наук, профессор**,** лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники

Алексей Евгеньевич Дрошнев, кандидат биологических наук

Екатерина Константиновна Дудникова, кандидат ветеринарных наук

Виктор Михайлович Жданов, академик АМН СССР, доктор медицинских наук, профессор

Олег Петрович Жирнов, доктор биологических наук, профессор

Алексей Дмитриевич Забережный, доктор биологических наук, профессор

Елена Александровна Завьялова, кандидат биологических наук

Владимир Игоревич Злобин, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Валерия Тимофеевна Иванова, доктор химических наук

Николай Вениаминович Каверин, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Сергей Леонидович Кальнов, кандидат биологических наук

Сергей Минович Клименко, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники

Алексей Николаевич Козлов, кандидат биологических наук

Людмила Васильевна Колобухина, доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники

Людмила Владимировна Костина, кандидат биологических наук

Наталья Павловна Косякова, доктор медицинских наук

Алла Александровна Кущ, доктор биологических наук, профессор

Дмитрий Николаевич Львов, кандидат медицинских наук

Николай Дмитриевич Львов, доктор медицинских наук, профессор

Сергей Дмитриевич Львов, доктор медицинских наук, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники

Степан Сергеевич Львов, врач

Анатолий Анатольевич Маныкин, доктор биологических наук

Мария Ивановна Мусиенко, кандидат биологических наук

Алексей Николаевич Мухин, кандидат биологических наук

Евгений Анатольевич Непоклонов, доктор биологических наук, профессор

Ирина Владимировна Непоклонова, кандидат ветеринарных наук

Светлана Николаевна Норкина, кандидат биологических наук

Дмитрий Николаевич Носик, доктор медицинских наук, профессор

Николай Николаевич Носик, доктор медицинских наук, профессор

Борис Григорьевич Орлянкин, доктор ветеринарных наук, профессор

Вадим Алексеевич Плотников, научный сотрудник

Раиса Яковлевна Подчерняева, доктор медицинских наук, профессор

Алексей Геннадьевич Прилипов, кандидат биологических наук

Елена Николаевна Прокудина, доктор биологических наук

Сергей Алексеевич Раев, кандидат ветеринарных наук

Евгений Иванович Самохвалов, кандидат биологических наук

Владимир Константинович Сологуб, кандидат биологических наук

Вера Михайловна Стаханова, доктор медицинских наук

Леонид Викторович Урываев, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор

Лидия Леонидовна Фадеева, доктор медицинских наук, профессор

Святослав Георгиевич Чешик, доктор медицинских наук, профессор

Иосиф Васильевич Шахгильдян, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор

Владимир Николаевич Шевкопляс, доктор ветеринарных наук, профессор

Михаил Юрьевич Щелканов, доктор биологических наук, доцент

Алексей Михайлович Щетинин, научный сотрудник

Антон Григорьевич Южаков, кандидат биологических наук

Оглавление

Предисловие.....17
Список сокращений.....19

ЧАСТЬ I. ВИРУСЫ.....27

1.1. Введение в вирусологию.....29

1.1.1. Рождение и становление вирусологии (*Львов Д.К.*).....29
1.1.2. Место вирусов в биосфере (*Жданов В.М., Львов Д.К., Забережный А.Д.*).....46
1.1.3. Экология вирусов (*Львов Д.К.*).....66
1.1.4. Структурные компоненты и химический состав вирионов (*Гараев М.М.*).....86
1.1.5. Стратегия генома и репродукция вирусов (*Каверин Н.В.*).....90
1.1.6. Генетические взаимодействия вирусов (*Каверин Н.В.*).....98
1.1.7. Взаимодействие вирусов с клетками (*Жирнов О.П.*).....103

1.2. Семейства вирусов, патогенных для человека и животных.....121

1.2.1. ДНК-содержащие вирусы.....121
1.2.1.1. Отряд *Caudovirales* (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....121
1.2.1.1.1. Миовирусы (*Myoviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....124
1.2.1.1.2. Подовирусы (*Podoviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....127
1.2.1.1.3. Сифовирусы (*Siphoviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....130
1.2.1.2. Отряд *Herpesvirales* (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....132
1.2.1.2.1. Аллогерпесвирусы (*Alloherpesviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....135
1.2.1.2.2. Герпесвирусы (*Herpesviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....137
1.2.1.2.3. Малакогерпесвирусы (*Malacoherpesviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....143
1.2.1.3. ДНК-содержащие вирусы, неклассифицированные до уровня отряда.....144
1.2.1.3.1. Аденовирусы (*Adenoviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....144
1.2.1.3.2. Анелловирусы (*Anelloviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....150

1.2.1.3.3. Асфарвирусы (*Asfarviridae*) (*Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю.*).....152
1.2.1.3.4. Бакуловирусы (*Baculoviridae*) (*Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю.*).....154
1.2.1.3.5. Гепаднавирусы (*Hepadnaviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....157
1.2.1.3.6. Иридовирусы (*Iridoviridae*) (*Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю.*).....163
1.2.1.3.7. Мимивирусы (*Mimiviridae*) (*Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю.*).....166
1.2.1.3.8. Папилломавирусы (*Papillomaviridae*) (*Львов Д.К., Маныкин А.А., Щелканов М.Ю.*).....168
1.2.1.3.9. Парвовирусы (*Parvoviridae*) (*Алимбарова Л.М., Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....172
1.2.1.3.10. Поксвирусы (*Poxviridae*) (*Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю.*).....179
1.2.1.3.11. Полиомавирусы (*Polyomaviridae*) (*Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю.*).....185
1.2.1.3.12. Цирковирусы (*Circoviridae*) (*Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю.*).....186

1.2.2. РНК-содержащие вирусы.....188
1.2.2.1. Отряд *Mononegavirales* (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....188
1.2.2.1.1. Борнавирусы (*Bornaviridae*) (*Прокудина Е.Н., Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....189
1.2.2.1.2. Парамиксовирусы (*Paramyxoviridae*) (*Каверин Н.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....192
1.2.2.1.3. Рабдовирусы (*Rhabdoviridae*) (*Грибенча С.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....197
1.2.2.1.4. Филовирусы (*Filoviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....202
1.2.2.2. Отряд *Nidovirales* (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....205
1.2.2.2.1. Артеривирусы (*Arteriviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....208
1.2.2.2.2. Коронавирусы (*Coronaviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....211
1.2.2.2.3. Ронивирусы (*Roniviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....218
1.2.2.3. Отряд *Picornavirales* (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....220
1.2.2.3.1. Дицистровирусы (*Dicistroviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....225
1.2.2.3.2. Ифлавивирусы (*Iflaviviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....228
1.2.2.3.3. Марнавирусы (*Marnaviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....230
1.2.2.3.4. Пикорнавирусы (*Picornaviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....232
1.2.2.3.5. Сековирусы (*Secoviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....249
1.2.2.4. Отряд *Tymovirales* (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....255
1.2.2.4.1. Альфафлексивирусы (*Alphaflexiviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....257
1.2.2.4.2. Бетафлексивирусы (*Betaflexiviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....262
1.2.2.4.3. Гаммафлексивирусы (*Gammaflexiviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....267
1.2.2.4.4. Тимовирусы (*Tymoviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....268
1.2.2.5. РНК-содержащие вирусы, не классифицированные до уровня отряда.....271
1.2.2.5.1. Аренавирусы (*Arenaviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....271
1.2.2.5.2. Астровирусы (*Astroviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....274
1.2.2.5.3. Бирнавирусы (*Birnaviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....276
1.2.2.5.4. Буньявирусы (*Bunyaviridae*) (*Львов Д.К., Альховский С.В., Щетинин А.М., Щелканов М.Ю.*).....279
1.2.2.5.5. Гепивирусы (*Hepeviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....298
1.2.2.5.6. Дельтавирусы (*Deltavirus*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....301
1.2.2.5.7. Калицивирусы (*Caliciviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....303
1.2.2.5.8. Нодавирусы (*Nodaviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....305
1.2.2.5.9. Ортомиксовирусы (*Orthomyxoviridae*) (*Каверин Н.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....307

1.2.2.5.10. Пикобирнавирусы (*Picobirnaviridae*) (*Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю.*) 314
1.2.2.5.11. Реовирусы (*Reoviridae*) (*Львов Д.К., Альховский С.В., Урываев Л.В., Щелканов М.Ю.*) 315
1.2.2.5.12. Ретровирусы (*Retroviridae*) (*Бобкова М.Р., Гараев М.М., Урываев Л.В.*) 324
1.2.2.5.13. Тогавирусы (*Togaviridae*) (*Львов Д.К., Альховский С.В., Урываев Л.В.*) 334
1.2.2.5.14. Флавивирусы (*Flaviviridae*) (*Львов Д.К., Дерябин П.Г., Альховский С.В.*) 340
1.2.2.6. Субвирусные агенты 347
1.2.2.6.1. Вироиды (*Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю.*) 347
1.2.2.6.2. Сателлиты (*Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю.*) 350
1.2.2.6.3. Прионы (*Григорьев В.Б., Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю.*) 352

ЧАСТЬ II. ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ 357

2.1. Специфика вирусных инфекций 359

2.1.1. Роль вирусов в инфекционной патологии человека (*Львов Д.К., Колобухина Л.В.*) 359
2.1.2. Противовирусный иммунитет (*Носик Н.Н., Косякова Н.П.*) 370
2.1.3. Химиотерапия вирусных инфекций (*Галегов Г.А., Андронова В.Л., Колобухина Л.В., Львов Н.Д.*) 383
2.1.4. Лабораторная диагностика вирусных инфекций (*Носик Н.Н., Стаханова В.М., Дерябин П.Г.*) 395
2.1.5. Иммунопрофилактика вирусных инфекций (*Шахгильдян И.В., Чешик С.Г.*) 398
2.1.6. Дезинфекция в борьбе с вирусными инфекциями (*Носик Д.Н., Носик Н.Н.*) 403

2.2. Вирусологические методы 409

2.2.1. Классические методы 409
2.2.1.1. Сбор, хранение и транспортировка полевого материала (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В.*) 409
2.2.1.2. Индикация, изоляция и идентификация вирусов (*Бутенко А.М., Дерябин П.Г.*) 416
2.2.1.3. Электронная микроскопия (*Клименко С.М., Григорьев В.Б., Маныкин А.А.*) 418
2.2.1.4. Реакция биологической нейтрализации (*Дерябин П.Г., Бутенко А.М.*) 422
2.2.1.5. Иммуноферментный анализ (*Бутенко А.М.*) 424
2.2.1.6. Реакция гемагглютинации и торможения гемагглютинации (*Дерябин П.Г., Бутенко А.М., Бурцева Е.И.*) 426
2.2.1.7. Метод флуоресцирующих антител (*Бутенко А.М.*) 430
2.2.1.8. Клеточные культуры (*Подчерняева Р.Я., Дерябин П.Г.*) 433
2.2.1.9. Коллекционирование вирусов (*Фадеева Л.Л., Дерябин П.Г., Ботиков А.Г.*) 448
2.2.1.10. Дезинфекция и стерилизация в вирусологических лабораториях (*Беляев А.Л.*) 453
2.2.2. Молекулярные методы 456
2.2.2.1. Полимеразная цепная реакция (*Гребенникова Т.В., Бобкова М.Р., Альховский С.В.*) 456
2.2.2.2. Полимеразная цепная реакция в реальном времени (*Гребенникова Т.В., Альховский С.В., Бобкова М.Р.*) 462

2.2.2.3. Биочипы (*Гребенникова Т.В.*) 465
2.2.2.4. Метод обратной генетики (*Забережный А.Д., Прилипов А.Г.*) 468
2.2.2.5. Секвенирование вирусных геномов (*Прилипов А.Г., Забережный А.Д.*) 472
2.2.2.6. Метагеномный подход — полногеномное секвенирование (*Альховский С.В.*) 476
2.2.2.7. Моноклональные антитела (*Кущ А.А.*) 479
2.2.2.8. Нанобиотехнологии (*Урываев Л.В., Альховский С.В., Самохвалов Е.И., Иванова В.Т., Маныкин А.А., Львов Д.К.*) 494

2.3. Вирусные инфекции человека 500

2.3.1. Вирусные инфекции желудочно-кишечного тракта (*Львов Д.К.*) 500
2.3.1.1. Полиомиелит (см. пар. 1.2.2.3.4) (*Злобин В.И., Львов Д.К.*) 501
2.3.1.2. Коксакивирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.3.4) (*Львов Д.К., Злобин В.И.*) 506
2.3.1.3. Энтеровирусная экзантема полости рта и конечностей (энтеровирус 71; Hand-Foot-Mouth Disease — HFMD) (см. пар. 1.2.2.3.4) (*Львов Д.К.*) 509
2.3.1.4. ECHO и другие неполиомиелитные энтеровирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.3.4) (*Злобин В.И., Львов Д.К.*) 510
2.3.1.5. Парэховирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.3.4) (*Львов Д.К.*) 514
2.3.1.6. Гастроэнтерит Айши (см. пар. 1.2.2.3.4) (*Львов Д.К.*) 515
2.3.1.7. Классевирусный гастроэнтерит (см. 1.2.2.3.4) (*Львов Д.К.*) 516
2.3.1.8. Гепатит А (см. пар. 1.2.2.3.4) (*Шахгильдян И.В., Львов Д.К.*) 516
2.3.1.9. Ротавирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.12) (*Львов Д.К.*) 520
2.3.1.10. Саповирусный гастроэнтерит (см. пар. 1.2.2.5.7) (*Львов Д.К.*) 523
2.3.1.11. Норовирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.7) (*Львов Д.К.*) 523
2.3.1.12. Гепатит Е (см. пар. 1.2.2.5.5) (*Шахгильдян И.В., Львов Д.К.*) 526
2.3.1.13. Саффолдвирусный гастроэнтерит (см. пар. 1.2.2.3.4) (*Львов Д.К.*) 529
2.3.1.14. Астровирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.2) (*Львов Д.К.*) 530

2.3.2. Вирусные инфекции дыхательных путей (*Колобухина Л.В., Львов Д.К.*) 531
2.3.2.1. Грипп (см. пар. 1.2.2.5.9) 532
2.3.2.1.1. Эпидемический грипп (*Колобухина Л.В., Львов Д.К., Бурцева Е.И.*) 532
2.3.2.1.2. Пандемический грипп A (H1N1) pdm09 (*Львов Д.К., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю.*) 542
2.3.2.1.3. Птичий грипп А (H5N1) (см. пар. 2.4.2.11, 2.4.2.12) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*) 554
2.3.2.2. Парагрипп (см. пар. 1.2.2.1.2) (*Колобухина Л.В., Львов Д.К.*) 577
2.3.2.3. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (см. пар. 1.2.2.1.2) (*Колобухина Л.В., Львов Д.К.*) 580
2.3.2.4. Метапневмовирусная инфекция (см. пар. 1.2.2.1.2) (*Колобухина Л.В., Львов Д.К.*) 584
2.3.2.5. Риновирусная инфекция (см. пар. 1.2.2.3.4) (*Колобухина Л.В., Львов Д.К.*) 586
2.3.2.6. Коронавирусная инфекция. Тяжёлый острый респираторный синдром (см. пар. 1.2.2.2.2) (*Колобухина Л.В., Львов Д.К.*) 588
2.3.2.7. Аденовирусная инфекция (см. пар. 1.2.1.3.1) (*Колобухина Л.В., Львов Д.К.*) 592

2.3.2.8. Бокавирусная инфекция (см. пар. 1.2.1.3.9) (*Львов Д.К.*) 596
2.3.2.9. Энтеровирусная респираторная инфекция (см. пар. 1.2.2.3.4) (*Львов Д.К.*) 597
2.3.2.10. Мимивирусная респираторная инфекция (см. пар. 1.2.1.3.7) (*Львов Д.К.*) 598
2.3.3. Вирусные инфекции кожи и слизистых оболочек 599
2.3.3.1. Герпесвирусная инфекция — общая характеристика (см. пар. 1.2.1.2.2) (*Львов Н.Д.*) 599
2.3.3.1.1. Инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса (ВПГ) 1-го (HHV-1) и 2-го (HHV-2) типов (*Баринский И.Ф., Чешик С.Г., Львов Н.Д.*) 603
2.3.3.1.2. Инфекции, вызываемые герпесвирусом человека 3-го типа (HHV-3): ветряная оспа, герпес-зостер (опоясывающий лишай) (*Баринский И.Ф., Чешик С.Г., Львов Н.Д.*) 608
2.3.3.1.3. Инфекции, вызываемые герпесвирусом человека 4-го типа (HHV-4): болезнь Эпштейна—Барр, инфекционный мононуклеоз, назофарингеальная карцинома, лимфома Беркитта (*Баринский И.Ф., Чешик С.Г., Львов Н.Д.*) 612
2.3.3.1.4. Инфекции, вызываемые герпесвирусом человека 5-го типа (HHV-5): цитомегаловирусная инфекция (*Чешик С.Г., Львов Н.Д.*) 615
2.3.3.1.5. Инфекции, вызываемые герпесвирусом человека 6-го типа (HHV-6): внезапная экзантема, мононуклеозоподобный синдром, синдром хронической усталости (*Баринский И.Ф., Чешик С.Г., Львов Н.Д.*) 620
2.3.3.1.6. Инфекции, вызываемые герпесвирусом человека 7-го типа (HHV-7) (*Баринский И.Ф., Чешик С.Г., Львов Н.Д.*) 623
2.3.3.1.7. Инфекции, вызываемые герпесвирусом человека 8-го типа (HHV-8): саркома Капоши (*Баринский И.Ф., Чешик С.Г., Львов Н.Д.*) 624
2.3.3.2. Папилломатоз (см. пар. 1.2.1.3.8) (*Маныкин А.А., Львов Д.К.*) 625
2.3.4. Детские вирусные инфекции 630
2.3.4.1. Корь (см. пар. 1.2.2.1.2) (*Чешик С.Г.*) 630
2.3.4.2. Эпидемический паротит (см. пар. 1.2.2.1.2) (*Чешик С.Г.*) 634
2.3.4.3. Краснуха (см. пар. 1.2.2.5.13) (*Чешик С.Г.*) 637
2.3.5. ВИЧ-инфекция и СПИД (см. пар. 1.2.2.5.11) (*Бобкова М.Р., Урываев Л.В.*) 641
2.3.6. Полиомавирусные инфекции (см. пар. 1.2.1.3.11) (*Львов Д.К.*) 653
2.3.7. Парвовирусные инфекции (см. пар. 1.2.1.3.9) (*Алимбарова Л.М., Львов Д.К.*) 655
2.3.8. Оспа и оспоподобные инфекции (см. пар. 1.2.1.3.10) 665
2.3.8.1. Натуральная оспа (*Львов Д.К.*) 665
2.3.8.2. Оспа коров (*Львов Д.К.*) 668
2.3.8.3. Оспа обезьян (*Львов Д.К.*) 670
2.3.9. Парентеральные гепатиты 672
2.3.9.1. Гепатит B (см. пар. 1.2.1.3.5) (*Львов Д.К., Шахгильдян И.В.*) 672
2.3.9.2. Гепатит D (дельта) (см. пар. 1.2.2.5.6) (*Львов Д.К., Шахгильдян И.В.*) 681
2.3.9.3. Гепатит C (см. пар. 1.2.2.5.14) (*Львов Д.К., Шахгильдян И.В., Дерябин П.Г.*) 683
2.3.9.4. Другие гепатиты: G (см. пар. 1.2.2.5.14), TT (см. пар. 1.2.1.3.2), SEN (см. пар. 1.2.1.3.12) (*Львов Д.К.*) 690
2.3.10. Вирусные (арбовирусные) инфекции с трансмиссивной передачей (*Львов Д.К.*) 693
2.3.10.1. Арбовирусные инфекции, передаваемые комарами (*Львов Д.К.*) 698

2.3.10.1.1. Тогавирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.13) 698
2.3.10.1.1.1. Венесуэльский энцефалит лошадей (*Львов Д.К.*)....698
2.3.10.1.1.2. Восточный энцефалит лошадей (*Львов Д.К.*)....700
2.3.10.1.1.3. Западный энцефалит лошадей (*Львов Д.К.*)....701
2.3.10.1.1.4. Карельская лихорадка (*Львов Д.К.*)....702
2.3.10.1.1.5. Лихорадка Синдбис (*Колобухина Л.В., Львов Д.Н.*)....703
2.3.10.1.1.6. Лихорадка Росс-Ривер (эпидемический полиартрит) (*Львов Д.К.*)....705
2.3.10.1.1.7. Лихорадка О'Ньонг-ньонг (*Львов Д.К.*)....707
2.3.10.1.1.8. Лихорадка чикунгунья (*Львов Д.К.*)....707
2.3.10.1.1.9. Лихорадка Майаро (*Львов Д.К.*)....710
2.3.10.1.1.10. Лихорадка леса Семлики (*Львов Д.К.*)....711
2.3.10.1.1.11. Лихорадка Мукамбо (*Львов Д.К.*)....711
2.3.10.1.1.12. Лихорадка Бармах-Форест (*Львов Д.К.*)....712
2.3.10.1.2. Флавивирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.14)....712
2.3.10.1.2.1. Лихорадка денге (*Львов Д.К.*)....712
2.3.10.1.2.2. Энцефалит Росио (*Львов Д.К.*)....716
2.3.10.1.2.3. Энцефалит Сент-Луис (*Львов Д.К.*)....716
2.3.10.1.2.4. Энцефалит долины Муррея (австралийский энцефалит) (*Львов Д.К.*)....718
2.3.10.1.2.5. Японский энцефалит (*Львов Д.К., Дерябин П.Г.*)....719
2.3.10.1.2.6. Лихорадка Западного Нила (*Колобухина Л.В., Львов Д.Н.*)....721
2.3.10.1.2.7. Жёлтая лихорадка (*Львов Д.К.*)....731
2.3.10.1.2.8. Лихорадка Банзи (*Львов Д.К.*)....733
2.3.10.1.2.9. Лихорадка Вессельсброн (*Львов Д.К.*)....733
2.3.10.1.2.10. Лихорадка Зика (*Львов Д.К.*)....734
2.3.10.1.2.11. Лихорадка Спондвени (*Львов Д.К.*)....735
2.3.10.1.2.12. Лихорадка Ильеус (*Львов Д.К.*)....735
2.3.10.1.2.13. Лихорадка Буссуквара (*Львов Д.К.*)....736
2.3.10.1.2.14. Лихорадка Кокобера (*Львов Д.К.*)....736
2.3.10.1.2.15. Лихорадка Эдж-Хилл (*Львов Д.К.*)....736
2.3.10.1.3. Буньявирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.4)....736
2.3.10.1.3.1. Лихорадка Батаи (*Колобухина Л.В., Львов Д.Н.*)....736
2.3.10.1.3.2. Африканские буньявирусные лихорадки: Буньямвера, Бвамба, Гермистон, Илеша, Татагине, Шуни (*Львов Д.К.*)....739
2.3.10.1.3.3. Североамериканские буньявирусные лихорадки: Кэш-Валли, Тенсав, Нортвей, Тлакоталпан, Форт-Шерман (*Львов Д.К.*)....740
2.3.10.1.3.4. Южноамериканские буньявирусные лихорадки: Гуароа, Такайюма, Ксингу, Тукундуба (*Львов Д.К.*)....740
2.3.10.1.3.5. Южноамериканские С-вирусные лихорадки (*Львов Д.К.*)....741
2.3.10.1.3.6. Калифорнийский энцефалит (*Колобухина Л.В., Львов С.Д.*)....741
2.3.10.1.3.7. Лихорадка Ганджам (*Львов Д.К.*)....749
2.3.10.1.3.8. Лихорадка Рифт-Валли (*Львов Д.К.*)....750
2.3.10.1.4. Реовирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.12)....752
2.3.10.1.4.1. Лихорадка Орунго (*Львов Д.К.*)....752
2.3.10.1.4.2. Сидорнавирусные инфекции. Лихорадка Банна (*Львов Д.К.*)....753
2.3.10.2. Арбовирусные инфекции, передаваемые мокрецами (*Львов Д.К.*)....753
2.3.10.2.1. Буньявирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.4)....754
2.3.10.2.1.1. Лихорадка Оропуш (*Львов Д.К.*)....754
2.3.10.3. Арбовирусные инфекции, передаваемые москитами (*Львов Д.К.*)....754
2.3.10.3.1. Буньявирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.4)....754
2.3.10.3.1.1. Москитные лихорадки: Сицилия, Неаполь, Тоскана (*Львов Д.К.*)....754
2.3.10.3.1.2. Американские москитные лихорадки: Аленквер, Кандиру, Морумби, Пунта-Торо, Сера-Норте, Чагрес (*Львов Д.К.*)....756
2.3.10.3.2. Рабдовирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.1.3)....757
2.3.10.3.2.1. Лихорадки Чандипура и Пири (*Львов Д.К.*)....757
2.3.10.4. Арбовирусные инфекции, передаваемые клещами (*Львов Д.К.*)....757
2.3.10.4.1. Флавивирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.14)....758
2.3.10.4.1.1. Клещевой энцефалит (*Львов Д.К., Злобин В.И.*)....758
2.3.10.4.1.2. Шотландский энцефаломиелит овец (*Львов Д.К.*)....765
2.3.10.4.1.3. Омская геморрагическая лихорадка (*Львов Д.К.*)....766
2.3.10.4.1.4. Болезнь леса Кьясанур (*Львов Д.К.*)....768
2.3.10.4.1.5. Геморрагическая лихорадка Алхурма (*Львов Д.К.*)....769
2.3.10.4.1.6. Энцефалит Повассан (*Львов Д.К.*)....770
2.3.10.4.1.7. Лихорадка Карши (*Львов Д.К.*)....771

2.3.10.4.2. Буньявирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.4)....772
2.3.10.4.2.1. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка (*Колобухина Л.В., Львов Д.Н.*)....772
2.3.10.4.2.2. Лихорадка Дугбе (*Львов Д.К.*)....779
2.3.10.4.2.3. Лихорадка Бханджа (*Львов Д.К.*)....780
2.3.10.4.2.4. Лихорадка Иссык-Куль (*Львов Д.К.*)....781
2.3.10.4.2.5. Лихорадка Тамды (*Львов Д.К.*)....783
2.3.10.4.3. Пикорнавирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.3.4)....785
2.3.10.4.3.1. Лихорадка долины Сырдарьи (*Львов Д.К.*)....785
2.3.10.4.4. Ортомиксовирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.9)....786
2.3.10.4.4.1. Тоготовирусные энцефалиты (*Львов Д.Н., Львов С.С.*)....786
2.3.10.4.4.2. Лихорадка Кваранфил (*Львов Д.К.*)....789
2.3.10.4.5. Реовирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.11)....789
2.3.10.4.5.1. Колорадские клещевые лихорадки (*Львов Д.К.*)....789

2.3.11. Вирусные зоонозные инфекции без трансмиссивной передачи....790
2.3.11.1. Вирусные инфекции, связанные с заражением от грызунов (*Львов Д.К.*)....790
2.3.11.1.1. Аренавирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.1)....790
2.3.11.1.1.1. Лимфоцитарный хориоменингит (*Львов Д.К.*)....790
2.3.11.1.1.2. Лихорадка Ласса (*Львов Д.К.*)....792
2.3.11.1.1.3. Лихорадка Луйо и другие аренавирусные африканские лихорадки (*Львов Д.К.*)....793
2.3.11.1.1.4. Аренавирусные геморрагические лихорадки Нового Света (*Львов Д.К.*)....793
2.3.11.1.2. Буньявирусные (хантавирусные) инфекции (см. пар. 1.2.2.5.4)....796
2.3.11.1.2.1. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (*Львов Д.К.*)....797
2.3.11.1.2.2. Хантавирусный кардиопульмонарный синдром (*Львов Д.К.*)....802
2.3.11.2. Вирусные зоонозные инфекции, связанные с летучими мышами....804
2.3.11.2.1. Филовирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.1.4)....804
2.3.11.2.1.1. Геморрагическая лихорадка Марбург (*Львов Д.К.*)....804
2.3.11.2.1.2. Геморрагическая лихорадка Эбола (*Львов Д.К.*)....805
2.3.11.2.2. Парамиксовирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.1.2)....807
2.3.11.2.2.1. Нипах — парамиксовирусный энцефалит (*Львов Д.К.*)....807
2.3.11.2.2.2. Хендра — парамиксовирусный энцефалит (*Львов Д.К.*)....809
2.3.11.3. Вирусные зоонозные инфекции с контактной передачей....811
2.3.11.3.1. Бешенство (см. пар. 1.2.2.1.3) (*Грибенча С.В., Львов Д.К.*)....811
2.3.11.4. Вирусные зоонозные инфекции с алиментарной передачей....818
2.3.11.4.1. Прионные инфекции (см. пар. 1.2.2.6.3) (*Григорьев В.Б., Львов Д.К.*)....818

2.3.12. Внутрибольничные инфекции (*Беляев А.Л.*)....821

2.4. Вирусные инфекции животных....826

2.4.1. Вирусные инфекции млекопитающих....826
2.4.1.1. Вирусные инфекции свиней (*Artiodactyla: Suidae, Sus*) (*Алипер Т.И., Орлянкин Б.Г., Непоклонов Е.А., Забережный А.Д., Шевкопляс В.Н., Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)....826
2.4.1.1.1. Классическая чума свиней (см. пар. 1.2.2.5.14) (*Забережный А.Д., Непоклонов Е.А.*)....830
2.4.1.1.2. Цирковирусные болезни свиней (см. пар. 1.2.1.3.12) (*Орлянкин Б.Г., Алипер Т.И.*)....833
2.4.1.1.3. Репродуктивно-респираторный синдром свиней (см. пар. 1.2.2.2.1) (*Орлянкин Б.Г., Алипер Т.И.*)....838
2.4.1.1.4. Африканская чума свиней (см. пар. 1.2.1.3.3) (*Орлянкин Б.Г., Алипер Т.И., Шевкопляс В.Н., Непоклонов Е.А.*)....841
2.4.1.1.5. Трансмиссивный гастроэнтерит свиней (см. пар. 1.2.2.2.2) (*Алипер Т.И., Непоклонов Е.А.*)....846
2.4.1.1.6. Болезнь Ауески (см. пар. 1.2.1.2.2) (*Орлянкин Б.Г., Алипер Т.И.*)....848

2.4.1.1.7. Парвовирусная болезнь свиней (см. пар. 1.2.1.3.9) (*Орлянкин Б.Г., Алипер Т.И.*).....851
2.4.1.1.8. Ротавирусная болезнь свиней (см. пар. 1.2.2.5.11) (*Орлянкин Б.Г., Алипер Т.И.*).....853
2.4.1.1.9. Болезнь Нипах (см. пар. 1.2.2.1.2 и 2.3.11.2.2.1) (*Орлянкин Б.Г., Алипер Т.И.*).....854
2.4.1.1.10. Болезнь Тешена (см. пар. 1.2.2.3.4) (*Орлянкин Б.Г., Алипер Т.И.*).....855
2.4.1.1.11. Грипп свиней (см. пар. 1.2.2.5.9) (*Щелканов М.Ю., Львов Д.К., Алипер Т.И., Непоклонов Е.А.*).....857
2.4.1.2. Вирусные инфекции крупного рогатого скота (*Верховский О.А., Алипер Т.И., Непоклонов Е.А., Орлянкин Б.Г., Непоклонова И.В., Верховская А.Е., Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....864
2.4.1.2.1. Чума крупного рогатого скота (см. пар. 1.2.2.1.2) (*Верховский О.А., Алипер Т.И., Непоклонов Е.А.*).....865
2.4.1.2.2. Лейкоз крупного рогатого скота (см. пар. 1.2.2.5.4) (*Верховский О.А., Алипер Т.И.*).....869
2.4.1.2.3. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция крупного рогатого скота (см. пар. 1.2.2.1.2) (*Верховский О.А., Алипер Т.И., Непоклонова И.В., Верховская А.Е.*) 873
2.4.1.2.4. Ротавирусная инфекция крупного рогатого скота (см. пар. 1.2.2.5.12) (*Верховский О.А., Алипер Т.И., Верховская А.Е.*) 875
2.4.1.2.5. Болезнь Шмалленберг (см. пар. 1.2.2.5.4) (*Орлянкин Б.Г., Алипер Т.И., Непоклонов Е.А., Львов Д.К.*).....877
2.4.1.2.6. Ящур (см. пар. 1.2.2.3.4) (*Орлянкин Б.Г., Алипер Т.И., Непоклонов Е.А.*).....878
2.4.1.2.7. Инфекционный ринотрахеит/ инфекционный пустулёзный вульвовагинит крупного рогатого скота (см. пар. 1.2.1.2.2) (*Верховский О.А., Алипер Т.И., Непоклонова И.В., Верховская А.Е.*) 881
2.4.1.2.8. Коронавирусная инфекция крупного рогатого скота (см. пар. 1.2.2.2.2) (*Верховский О.А., Алипер Т.И., Верховская А.Е.*) 886
2.4.1.2.9. Парагрипп 3 крупного рогатого скота (см. пар. 1.2.2.1.2) (*Верховский О.А., Алипер Т.И., Непоклонова И.В., Верховская А.Е.*) 887
2.4.1.2.10. Вирусная диарея крупного рогатого скота (см. пар. 1.2.2.5.14) (*Алипер Т.И., Верховская А.Е., Верховский О.А., Непоклонова И.В.*).....890
2.4.1.2.11. Блютанг и эпизоотическая геморрагическая болезнь (см. пар. 1.2.2.5.11) (*Верховский О.А., Алипер Т.И., Непоклонов Е.А.*).....896
2.4.1.2.12. Аденовирусная инфекция крупного рогатого скота (см. пар. 1.2.1.3.1) (*Верховский О.А., Алипер Т.И.*) 898
2.4.1.2.13. Грипп полорогих (*Artiodactyla: Bovidae*) (см. пар. 1.2.2.5.9) (*Щелканов М.Ю., Львов Д.К., Алипер Т.И.*).....900
2.4.1.2.14. Грипп оленей (*Artiodactyla: Cervidae*) (см. пар. 1.2.2.5.9) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....902
2.4.1.2.15. Эфемерная лихорадка (3-дневная лихорадка) крупного рогатого скота (см. пар.1.2.2.1.3) (*Львов Д.К., Алипер Т.И.*).....902
2.4.1.3. Вирусные инфекции мелкого рогатого скота (*Кальнов С.Л., Алипер Т.И., Алексеев К.П., Верховский О.А., Львов Д.К.*).....903
2.4.1.3.1. Артрит-энцефалит коз и меди-висна (см. пар. 1.2.2.5.12) (*Кальнов С.Л., Алексеев К.П., Верховский О.А., Алипер Т.И.*) 903
2.4.1.3.2. Оспа овец и оспа коз (см. пар. 1.2.1.3.10) (*Кальнов С.Л., Алексеев К.П., Верховский О.А., Алипер Т.И.*) 908
2.4.1.3.3. Прионные болезни животных (см. пар. 1.2.2.6.3, 2.3.11.4.1) (*Кальнов С.Л., Верховский О.А., Алипер Т.И.*).....910
2.4.1.3.4. Болезнь овец Найроби (NSD) (см. пар. 1.2.2.5.4, 2.4.1.2.11) (*Львов Д.К., Алипер Т.И.*) 921
2.4.1.3.5. Лихорадка Рифт-Валли (см. пар. 1.2.2.5.4, 2.3.10.1.3.8) (*Львов Д.К., Алипер Т.И.*) 922
2.4.1.3.6. Болезнь синего языка овец (см. пар. 1.2.2.5.11, 2.4.1.2.11) (*Львов Д.К., Алипер Т.И.*) 922

2.4.1.4. Вирусные инфекции лошадей (*Perissodactyla: Equidae*) и верблюдов (*Tylopoda: Camelidae, Camelus*) (*Сологуб В.К., Власова Н.Н., Верховский О.А., Блинова Л.С., Алипер Т.И., Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....923

2.4.1.4.1. Африканская болезнь (чума) лошадей (см. пар. 1.2.2.5.11) (*Львов Д.К., Власова Н.Н., Верховский О.А., Алипер Т.И.*).....925

2.4.1.4.2. Герпесвирусные инфекции лошадей (вирусная ринопневмония лошадей, вирусный аборт кобыл) (см. пар. 1.2.1.2.2) (*Сологуб В.К., Алипер Т.И.*).....927

2.4.1.4.3. Инфекционная анемия лошадей (см. пар.1.2.2.5.12) (*Сологуб В.К., Алипер Т.И.*).....932

2.4.1.4.4. Вирусный артериит лошадей (см. пар. 1.2.2.2.1) (*Сологуб В.К., Алипер Т.И.*).....937

2.4.1.4.5. Грипп лошадей (см. пар. 1.2.2.5.9) (*Щелканов М.Ю., Львов Д.К., Алипер Т.И.*).....941

2.4.1.4.6. Грипп верблюдов (см. пар. 1.2.2.5.9) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Алипер Т.И.*).....943

2.4.1.5. Вирусные инфекции собак и других плотоядных (*Мухин А.Н., Алипер Т.И., Раев С.А., Непоклонова И.В., Мусиенко М.И., Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....944

2.4.1.5.1. Чума плотоядных (см. пар. 1.2.2.1.2) (*Раев С.А., Мухин А.Н., Непоклонова И.В., Мусиенко М.И., Алипер Т.И.*).....944

2.4.1.5.2. Коронавирусный энтерит собак (см. пар. 1.2.2.2.2) (*Мухин А.Н., Раев С.А., Непоклонова И.В., Алипер Т.И.*).....949

2.4.1.5.3. Парвовирусный энтерит собак (см. пар. 1.2.1.3.9) (*Мухин А.Н., Раев С.А., Непоклонова И.В., Алипер Т.И.*).....953

2.4.1.5.4. Инфекционный гепатит собак (болезнь Рубарта) (см. пар. 1.2.1.3.1) (*Мухин А.Н., Раев С.А., Непоклонова И.В., Алипер Т.И.*).....957

2.4.1.5.5. Алеутская болезнь норок (см. пар. 1.2.1.3.9) (*Мухин А.Н., Алипер Т.И.*).....960

2.4.1.5.6. Грипп собачьих и лисьих (*Carnivora: Canidae, Canis* и *Vulpes*) (см. пар. 1.2.2.5.9) (*Щелканов М.Ю., Львов Д.К., Алипер Т.И.*).....963

2.4.1.5.7. Грипп куньих (*Carnivora: Mustelidae*) (см. пар. 1.2.2.5.9) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Алипер Т.И.*).....965

2.4.1.5.8. Грипп циветт (*Carnivora: Viverridae*) (*Щелканов М.Ю., Львов Д.К.*).....967

2.4.1.6. Вирусные инфекции кошек (*Carnivora: Felidae*) (*Мухин А.Н., Непоклонова И.В., Раев С.А., Алипер Т.И., Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*).....967

2.4.1.6.1. Инфекционный ринотрахеит кошек (см. пар. 1.2.1.2.2) (*Раев С.А., Непоклонова И.В., Мухин А.Н., Алипер Т.И.*).....969

2.4.1.6.2. Инфекционный перитонит кошек (см. пар. 1.2.2.2.2) (*Раев С.А., Непоклонова И.В., Мухин А.Н., Алипер Т.И.*).....971

2.4.1.6.3. Панлейкопения кошек (см. пар. 1.2.1.3.9) (*Мухин А.Н., Непоклонова И.В., Раев С.А., Алипер Т.И.*).....975

2.4.1.6.4. Вирусная лейкемия кошек (см. пар. 1.2.2.5.12) (*Раев С.А., Непоклонова И.В., Мухин А.Н., Алипер Т.И.*).....979

2.4.1.6.5. Калицивирусная инфекция кошек (см. пар. 1.2.2.5.7) (*Мухин А.Н., Непоклонова И.В., Раев С.А., Алипер Т.И.*).....982

2.4.1.6.6. Грипп кошачьих (*Carnivora: Felidae*) (см. пар. 1.2.2.5.9) (*Щелканов М.Ю., Львов Д.К., Алипер Т.И.*).....985

2.4.1.7. Вирусные инфекции кроликов (*Власова Н.Н., Верховский О.А., Блинова Л.С., Алипер Т.И., Львов Д.К.*).....987

2.4.1.7.1. Миксоматоз кроликов (см. пар. 1.2.1.3.10) (*Власова Н.Н., Верховский О.А., Алипер Т.И.*).....989

2.4.1.7.2. Вирусная геморрагическая болезнь кроликов (см. пар. 1.2.2.5.7) (*Власова Н.Н., Верховский О.А., Алипер Т.И.*).....994

2.4.1.8. Вирусные инфекции лабораторных мышей и крыс (*Львов Д.К., Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Баландина М.В., Алипер Т.И., Забережный А.Д., Щелканов М.Ю.*)..... 1000

2.4.1.8.1. Вирусная пневмония мышей и крыс (см. пар. 1.2.2.1.2) (*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)..... 1004

2.4.1.8.2. Килхемвирусная инфекция крыс (см. пар. 1.2.1.3.9) (*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)..... 1005

2.4.1.8.3. Вирусная лейкемия мышей (см. пар. 1.2.2.5.12) (*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)..... 1007

2.4.1.8.4. Цитомегаловирусная инфекция мышей и крыс (см. пар. 1.2.1.2.2) (*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)..... 1009

2.4.1.8.5. Тимическая инфекция мышей (см. пар. 1.2.1.2.2) (*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)..... 1010

2.4.1.8.6. Лимфоцитарный хориоменингит мышей (см. пар. 1.2.2.5.1 и 2.3.11.1.1.1) (*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)..... 1011

2.4.1.8.7. Полиомавирусная инфекция мышей и крыс (см. пар. 1.2.1.3.11) (*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Баландина М.В., Алипер Т.И.*)..... 1013

2.4.1.8.8. Парагрипп мышей (инфекция вирусом Сендай) (см. пар. 1.2.2.1.2) (*Козлов А.Н., Костина Л.В., Алипер Т.И.*)..... 1014

2.4.1.8.9. Инфекционный энцефаломиелит мышей, болезнь Тейлора (Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV) infection) (см. пар. 1.2.2.3.4) (*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)..... 1016

2.4.1.8.10. Эктромелия мышей (оспа мышей) (см. пар. 1.2.1.3.10) (*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)..... 1018

2.4.1.8.11. Инфекционный гепатит мышей (см. пар. 1.2.2.2.2) (*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)..... 1021

2.4.1.8.12. Сиалодакриоаденит крыс (см. пар. 1.2.2.2.2) (*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)..... 1023

2.4.1.8.13. Аденовирусная инфекция мышей (см. пар. 1.2.1.3.1) (*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)..... 1025

2.4.1.8.14. Эпизоотическая диарея мышей (см. пар. 1.2.2.1.2) (*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)..... 1026

2.4.1.8.15. Мелкий вирус мышей (см. пар. 1.2.1.3.9) (*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)..... 1027

2.4.1.8.16. Грипп грызунов (см. пар. 1.2.2.5.9) (*Щелканов М.Ю., Львов Д.К., Алипер Т.И.*)..... 1029

2.4.1.9. Вирусные инфекции морских млекопитающих (*Львов Д.К., Алексеев К.П., Алипер Т.И., Непоклонов Е.А., Щелканов М.Ю.*)..... 1030

2.4.1.9.1. Аденовирусный гепатит (см. пар. 1.2.1.3.1) (*Алексеев К.П., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И.*)..... 1033

2.4.1.9.2. Вирус морских львов Сан-Мигель (см. пар. 1.2.2.5.7) (*Алексеев К.П., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И.*)..... 1033

2.4.1.9.3. Герпесвирусная инфекция морских млекопитающих (см. пар. 1.2.1.2.2) (*Алексеев К.П., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И.*)..... 1035

2.4.1.9.4. Морбилливирусная инфекция морских млекопитающих (см. пар. 1.2.2.1.2) (*Алексеев К.П., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И.*)..... 1036

2.4.1.9.5. Поксвирусная инфекция морских млекопитающих (см. пар. 1.2.1.3.10) (*Алексеев К.П., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И.*)..... 1038

2.4.1.9.6. Прочие вирусные заболевания морских млекопитающих (*Алексеев К.П., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И.*)..... 1040

2.4.1.9.7. Грипп тюленей (*Pinnipeda: Phocidae*) (см. пар. 1.2.2.5.9) (*Щелканов М.Ю., Львов Д.К., Алипер Т.И.*) 1041

2.4.1.9.8. Грипп китообразных (*Cetacea: Balaenidae* и *Delphinidae*) (см. пар. 1.2.2.5.9) (*Щелканов М.Ю., Львов Д.К., Алипер Т.И.*) 1043

2.4.1.10. Вирусные инфекции обезьян (*Львов Д.К., Костина Л.В., Козлов А.Н., Южаков А.Г., Забережный А.Д., Алипер Т.И.*) 1044

2.4.1.10.1. Парвовирусная инфекция обезьян (см. пар. 1.2.1.3.9) (*Львов Д.К., Костина Л.В., Козлов А.Н., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*) 1046

2.4.1.10.2. Полиомавирусная инфекция обезьян (см. пар. 1.2.1.3.11) (*Львов Д.К., Костина Л.В., Козлов А.Н., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*) 1047

2.4.1.10.3. Вирусы гепатита В приматов (см. пар. 1.2.1.3.5) (*Львов Д.К., Костина Л.В., Козлов А.Н., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*) 1049

2.4.1.10.4. Герпесвирусная инфекция приматов (см. пар. 1.2.1.2.2) (*Львов Д.К., Костина Л.В., Козлов А.Н., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*) 1052

2.4.1.10.5. Пикорнавирусная инфекция приматов (см. пар. 1.2.2.3.4) (*Львов Д.К., Костина Л.В., Козлов А.Н., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*) 1058

2.4.1.10.6. Артеривирусы обезьян (см. пар. 1.2.2.2.1) (*Львов Д.К., Костина Л.В., Козлов А.Н., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*) 1060

2.4.1.10.7. Аденовирусы обезьян (см. пар. 1.2.1.3.1) (*Львов Д.К., Костина Л.В., Козлов А.Н., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*) 1061

2.4.1.10.8. Оспа обезьян (Monkey pox) (см. пар. 1.2.1.3.10 и 2.3.8.3) (*Львов Д.К., Костина Л.В., Козлов А.Н., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*) 1062

2.4.1.10.9. Вирус иммунодефицита обезьян (см. пар. 1.2.2.5.12) (*Львов Д.К., Костина Л.В., Козлов А.Н., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*) 1064

2.4.2. Вирусные инфекции птиц (см. пар. 1.1.2, 1.1.3) (*Львов Д.К., Норкина С.Н., Алипер Т.И., Непоклонов Е.А., Дудникова Е.К., Гребенникова Т.В., Плотников В.А., Шевкопляс В.Н., Щелканов М.Ю.*) 1065

2.4.2.1. Инфекционный ларинготрахеит (см. пар. 1.2.1.2.2) (*Дудникова Е.К., Норкина С.Н., Гребенникова Т.В., Алипер Т.И.*) 1073

2.4.2.2. Болезнь Марека (см. пар. 1.2.1.2.2) (*Дудникова Е.К., Гребенникова Т.В., Норкина С.Н., Алипер Т.И.*) 1076

2.4.2.3. Инфекционная бурсальная болезнь (болезнь Гамборо) (см. пар. 1.2.2.5.3) (*Норкина С.Н., Гребенникова Т.В., Алипер Т.И.*) 1079

2.4.2.4. Вирусная анемия цыплят (см. пар. 1.2.1.3.12) (*Дудникова Е.К., Плотников В.А., Алипер Т.И.*) 1082

2.4.2.5. Лейкоз птиц (см. пар. 1.2.2.5.11) (*Плотников В.А., Гребенникова Т.В., Алипер Т.И.*) 1084

2.4.2.6. Инфекционный бронхит кур (см. пар. 1.2.2.2.2) (*Норкина С.Н., Гребенникова Т.В., Алипер Т.И.*) 1086

2.4.2.7. Ньюкаслская болезнь — псевдочума птиц — пневмоэнцефалит птиц — парамиксовирусная инфекция-1 (см. пар. 1.2.2.1.2) (*Норкина С.Н., Гребенникова Т.В., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И.*) 1088

2.4.2.8. Инфекционный энцефаломиелит птиц (см. пар. 1.2.2.3.4) (*Плотников В.А., Гребенникова Т.В., Алипер Т.И.*) 1090

2.4.2.9. Реовирусная инфекция (реовирусный теносиновит, вирусный артерит) (см. пар. 1.2.2.5.12) (*Гребенникова Т.В., Норкина С.Н., Алипер Т.И.*) 1092

2.4.2.10. Синдром снижения яйценоскости (ССЯ-76, аденовирусная инфекция) (см. пар. 1.2.1.3.1) (*Норкина С.Н., Гребенникова Т.В., Алипер Т.И.*) 1094

2.4.2.11. Грипп диких птиц (см. пар. 1.2.2.5.9) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Алипер Т.И.*) 1096
2.4.2.12. Грипп домашних птиц (классическая чума птиц) (см. пар. 1.2.2.5.9) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Алипер Т.И.*) 1104
2.4.2.13. Вирусный гепатит утят (см. пар. 1.2.2.3.4) (*Норкина С.Н., Гребенникова Т.В., Плотников В.А., Алипер Т.И.*) 1113
2.4.2.14. Чума уток (вирусный энтерит уток) (см. пар. 1.2.1.2.2) (*Норкина С.Н., Гребенникова Т.В., Дудникова Е.К., Алипер Т.И.*) 1115
2.4.2.15. Метапневмовирусная инфекция птиц (ринотрахеит индеек, синдром опухшей головы) (см. пар. 1.2.2.1.2) (*Норкина С.Н., Гребенникова Т.В., Алипер Т.И.*) 1118
2.4.2.16. Болезнь Держи (Derzsy's disease) (см. пар. 1.2.1.3.9) (*Норкина С.Н., Гребенникова Т.В., Алипер Т.И.*) 1120

2.4.3. Вирусные инфекции рыб (*Завьялова Е.А., Дрошнев А.Е., Гулюкин М.И., Львов Д.К.*) 1123
2.4.3.1. Инфекционный некроз поджелудочной железы лососёвых (см. пар. 1.2.2.5.3) (*Завьялова Е.А., Дрошнев А.Е., Гулюкин М.И.*) 1125
2.4.3.2. Инфекционный некроз гемопоэтической ткани лососёвых (см. пар. 1.2.2.1.3) (*Завьялова Е.А., Дрошнев А.Е., Гулюкин М.И.*) 1127
2.4.3.3. Вирусная геморрагическая септицемия (см. пар. 1.2.2.1.3) (*Завьялова Е.А., Дрошнев А.Е., Гулюкин М.И.*) 1128
2.4.3.4. Инфекционная анемия лососёвых (см. пар. 1.2.2.5.9) (*Завьялова Е.А., Дрошнев А.Е., Гулюкин М.И.*) 1130
2.4.3.5. Весенняя виремия карпов (см. пар. 1.2.2.1.3) (*Завьялова Е.А., Дрошнев А.Е., Гулюкин М.И.*) 1132

2.4.4. Вирусные инфекции пчёл (*Insecta: Pterygota, Hymenoptera*) (*Гулюкин М.И., Гробов О.Ф., Батуев Ю.М., Львов Д.К.*) 1134
2.4.4.1. Мешотчатый расплод пчёл (см. пар. 1.2.2.3.2), болезнь деформации крыльев пчёл (см. пар. 1.2.2.3.2), острый паралич пчёл (см. пар. 1.2.2.3.1), хронический паралич пчёл (см. пар. 1.2.2.3.2), болезнь чёрных маточников (см. пар. 1.2.2.3.1), филаментовироз (*Гулюкин М.И., Гробов О.Ф., Батуев Ю.М.*) 1136

Предметный указатель (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*) 1140

Предисловие

Книга посвящается 120-й годовщине открытия вирусов (1892) великим русским учёным Д.И. Ивановским.

«Будет справедливо признать Ивановского отцом новой науки вирусологии, причём его право на славу растёт с годами, и его отношение к вирусам должно рассматриваться в том же свете, как мы смотрим на отношение Пастера и Коха к бактериям».

Нобелевский лауреат
Венделл Стенли

Вирусология — наряду с иммунологией — является наиболее бурно развивающейся наукой на медико-биологическом направлении человеческих знаний. Поэтому неудивительно, что со времени выхода в свет руководства «Медицинская вирусология» (Медицинское информационное агентство, 2008) произошли существенные изменения в таксономии вирусов, возникли панзоотия птичьего гриппа A (H5N1) и пандемия гриппа A (H1N1) pdm09, описаны новые вирусные инфекции человека и животных, разработаны новые методы исследований.

В восьмом отчёте Международного комитета по таксономии вирусов (2005) систематизированы данные по 3 отрядам, 73 семействам, 289 родам, 1898 вирусам. Очередной, 9-й отчёт (2012) содержит существенно дополненные и изменённые сведения по таксономии вирусов. В нем приведены данные по 6 отрядам (Orders), 87 семействам (Families), 349 родам (Genera), 2884 видам (Species) вирусов.

Руководство включает разделы по таксономии вирусов на 2012 г. и их распространению в биосфере среди людей и царств архей, бактерий, водорослей, грибов, простейших, растений, беспозвоночных и позвоночных животных. Формирование в последние годы нового направления по изучению «вирусов океанов» привело к изоляции большого количества неизвестных ранее вирусов. Большинство из них пока недостаточно охарактеризовано по функциональным свойствам, биологическим и экологическим параметрам. Изучение их филогенетики обещает новые сенсационные открытия в обозримом будущем.

В руководстве описаны прионы, вироиды, 6 отрядов и 48 семейств вирусов, представители которых патогенны для человека и животных. Представлены обзоры по всем известным на 2012 г. вирусным инфекциям человека (свыше 150) и основным вирусным инфекциям животных (свыше 150): свиней, крупного и мелкого рогатого скота, собак, кошек, лошадей, кроликов, лабораторных животных, обезьян,

китов, тюленей, птиц, рыб, пчёл. Все разделы снабжены обширным списком литературных источников (свыше 5 тыс.), включая литературу 2008–2012 гг.

Руководство представляет интерес для:

1) медицинских работников (вирусологов, бактериологов, инфекционистов, эпидемиологов, организаторов здравоохранения, терапевтов, педиатров, невропатологов, онкологов, орнитологов), ветеринарных специалистов, биологов (зоологов, паразитологов, орнитологов, экологов), обеспечивающих проведение мероприятий по диагностике, профилактике и лечению вирусных инфекций;
2) сотрудников НИИ, специализированных кафедр вузов, практических специалистов, работающих в системах Минздрава, Минсельхоза, Роспотребнадзора, Минобразования, в заповедниках, заказниках, зоопарках;
3) аспирантов для сдачи экзаменов в объёме кандидатского минимума по вирусологии, молекулярной биологии, инфекционным болезням;
4) студентов медицинского, ветеринарного, биологического профиля в качестве пособия по углублённому изучению вирусологии и вирусных болезней;
5) широкого круга читателей, желающих получить объективную информацию относительно вирусов и вызываемых ими инфекций в России и мире, их значения в биологической и продовольственной безопасности, эволюционных процессах в биосфере, вкладе отечественных исследователей в их изучение.

Д.К. Львов

Список сокращений

АББР — альбумино-боратный буферный раствор
АДФ — аденозиндифосфат
АЕ — агглютинирующая единица
а.е.м. — атомная единица массы (1 а.е.м. = $= 1{,}66 \cdot 10^{-24}$ г)
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АО — автономная область или автономный округ (в зависимости от контекста)
а.о. — аминокислотный остаток
АПК — антигенпрезентирующая клетка
АСМ — атомно-силовой микроскоп или атомно-силовая микроскопия (в зависимости от контекста)
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АТ — антитела или чередование нуклеотидных остатков аденозина и тимидина (в зависимости от контекста)
атм. — атмосфера
АТФ — аденозинтрифосфат
АФК — активные формы кислорода
АЧЛ — африканская чума лошадей
АЧС — африканская чума свиней
АЭК — артрит-энцефалит коз
ББР — боратный буферный раствор
БВРС — ближневосточный респираторный синдром
ВВЭС — вирус везикулярной экзантемы свиней
БКЯ — болезни Крейтцфельдта—Якоба
БОЕ — бляшкообразующая единица
БОС — бронхообструктивный синдром
БСК — бычья сыворотка крови
БХИ — болезнь хронического истощения
ВААРТ — высокоактивная антиретровирусная терапия
ВАП — вакциноассоциированный полиомиелит
ваРНК — вирусассоциированная РНК
ВАЦ — вирус анемии цыплят
ВАЭК — вирус артрита-энцефалита коз
ВБ — вирус бешенства
ВБА — вирус болезни Ауески
ВБВИ — внутрибольничные вирусные инфекции
ВБИ — внутрибольничные инфекции
ВБН — вирус болезни Ньюкасла
ВБТ — вирус блютанга (синего языка овец)
в/в — внутривенный, внутривенно
ВВНБ — велогенная висцеротропная ньюкаслская болезнь
ВВНЭЛ — вирус венесуэльского энцефалита
ВВО — вирус ветряной оспы
ВВЭЛ — вирус восточного энцефалита лошадей
ВГБК — вирус геморрагической болезни кроликов
вгДНК — вирионная геномная ДНК
ВГНКИ — Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов
вгРНК — вирионная геномная РНК
ВГУ — вирус гепатита утят

ВДКРС — вирусная диарея крупного рогатого скота
ВЖЛ — вирус жёлтой лихорадки
ВЗБ — вирус зайца-беляка
ВЗН — вирус Западного Нила
ВЗЭЛ — вирус западного энцефалита лошадей
ВИАЛ — вирус инфекционной анемии лошадей
ВИЧ — вирус приобретённого иммунодефицита
ВИЭВ — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. Я.Р. Коваленко
ВКЭ — вирус клещевого энцефалита
ВЛКРС — вирус лейкоза крупного рогатого скота
ВЛП — вирус лейкоза птиц
в/м — внутримышечно
ВМВ — вирус меди-висна
ВНИИВВиМ — Всероссийский научно-исследовательский институт ветеринарной вирусологии и микробиологии Российской академии сельскохозяйственных наук
ВНИИЗЖ — Всероссийский научно-исследовательский институт защиты животных
ВНИиТИБП — Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности
ВНИИТЭИСХ — Всесоюзный научно-исследовательский институт информации и технико-экономических исследований по сельскому хозяйству
ВННБ — велогенная нейротропная ньюкаслская болезнь
ВНЧ — вирусные наночастицы
ВНЭЛ — венесуэльский энцефалит
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВОК — вирус оспы коз
ВОО — вирус оспы овец
ВПГ — вирус простого герпеса
ВПЧ — вирус папилломы человека
ВРРСС — вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней
ВТМ — вирус табачной мозаики
ВЭБ — вирус Эпштейна—Барр
ВЭГ — вирусный энтерит гусят
ВЭГБ — эпизоотическая геморрагическая болезнь
ВЭЛ — восточный энцефаломиелит лошадей
ВЯЭ — вирус японского энцефалита
ГБК — геморрагическая болезнь кроликов
ГВЛ — герпесвирус лощадей
гДНК — геномная ДНК
ГКВ — Государственная коллекция вирусов Российской Федерации при ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России
ГЛПС — геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
ГНЦ — Государственный научный центр
гРНК — геномная РНК
ГЭ — губкообразная энцефалопатия
ГЭК — губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота
Да — дальтон — единица относительной шкалы атомных масс, равная 1/12 массы изотопа атома углерода ^{12}C (1,6604 ± ± 0,0003·10^{-24} г)
ДАП — диффузное альвеолярное повреждение
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
ддАТФ — дидезоксиаденозинтрифосфат
ДЖВБР — декстрозо-желатин-вероналовый буферный раствор
ДК — дендритные клетки
ДН — дыхательная недостаточность
ДРК — двуцепочечный репликативный комплекс
дцДНК — двуцепочечная ДНК
ДЦП — детский церебральный паралич
дцРНК — двуцепочечная РНК
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЖЛ — жёлтая лихорадка
ЖМЭИ — Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии
ЗН — Западный Нил
ЗППП — заболевания, передающиеся половым путём
ЗЭЛ — западный энцефалит лошадей
ИАЖ — иммунная асцитная жидкость
ИББ — инфекционная бурсальная болезнь
ИБК — инфекционный бронхит кур
иБКЯ — инфекционная болезнь Крейтцфельдта—Якоба
ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких
ИГХ — иммуногистохимия или иммуногистохимический (в зависимости от контекста)
ИЛ — интерлейкин
ИЛТ — инфекционный ларинготрахеит
и/н — интраназальный
ИП — индекс пролиферации
и/п — интраперитонеальный
ИРТ/ИПВ — инфекционный ринотрахеит/инфекционный пустулёзный вульвовагинит

ИФА — иммуноферментный анализ
ИФН — интерферон
ИЭМ — иммунная электронная микроскопия
ИЭП — инфекционный энцефаломиелит птиц
и/ц — интрацеребрально
КаЭ — калифорнийский энцефалит
КБКБР — карбонатно-бикарбонатный буферный раствор
кДНК — ДНК-копия
кздцДНК — ковалентно замкнутая двуцепочечная ДНК
ККГЛ — Крымская-Конго геморрагическая лихорадка
ККЛ — колорадская пищевая лихорадка
КРС — крупный рогатый скот
КС — кондиционированная среда
КЧП — классическая чума птиц
КЧС — классическая чума свиней
КЭ — клещевой энцефалит
ЛГС — лимфотропный герпесвирус свиней
ЛЗН — лихорадка Западного Нила
ЛИФА — лантанидный иммунофлуоресцентный анализ
ЛПВП — летальная первичная вирусная пневмония
ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение
ЛСБ — липополисахаридсвязывающий белок
ЛХМ — лимфоцитарный хориоменингит
ЛЭЧ — [клеточная линия] лёгкого эмбриона человека
МАТ — моноклональные антитела
МГУ — Московский государственный университет
МВ — медиа-висна
МЗ — Министерство здравоохранения
минтРНК — малые интерферирующие РНК
МПК — мононуклеары периферической крови
мРНК — матричная РНК
МРС — мелкий рогатый скот
МРТ — магнитно-резонансная томография
МСХ — Министерство сельского хозяйства
мтДНК — митохондриальная ДНК
МТЦ — микротубулярный цитоплазматический центр
МФА — метод флуоресцирующих антител
НАХР — никотин-ацетилхолиновый рецептор
нБКЯ — наследственная болезнь Крейтцфельдта—Якоба
нбм — новорождённые белые мыши
нвБКЯ — новый вариант болезни Крейтцфельдта—Якоба
НИИ — научно-исследовательский институт
НМЛ — неаполитанская москитная лихорадка
НМФА — непрямой метод флуоресцирующих антител
н.о. — нуклеотидные основания
НПО — научно-производственное объединение
НСБ — наследственная смертельная бессонница
ОГВ — острый гепатит В
ОГЛ — омская геморрагическая лихорадка
ОГС — острый гепатит С
ОДН — острая дыхательная недостаточность
ООН — Организация Объединённых Наций
ОПВ — оральная полиомиелитная вакцина
ОПЛ — острое повреждение лёгких
ОПН — острая почечная недостаточность
ОРВЗ — острое респираторное вирусное заболевание
ОРВИ — острая респираторная инфекция
ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром
ОТ — обратная транскриптаза
ОТ-ПЦР — обратная транскрипция с последующей полимеразной цепной реакцией
ОТ-ПЦР-РВ — обратная транскрипция с последующей полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени
оцДНК — одноцепочечная ДНК
оцРНК — одноцепочечная РНК
ПБА — патогенный биологический агент
ПВБС — парвовирусная болезнь свиней
ПГ 3 КРС — парагрипп 3 крупного рогатого скота
пгРНК — прегеномная РНК
п/к — подкожный
ПМЛ — прогрессирующая многофокусная лейкоэнцефалопатиея
п.н.о. — пара нуклеотидных оснований
ПТФ — птицефабрика
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в режиме реального времени
ПЦР-СП — полимеразная цепная реакция со случайными праймерами
ПЭГ — бис-монометоксиполиэтиленгликоль
РВБС — ротавирусная болезнь свиней
РВТ — реовирусный теносиновит
РГА — реакция гемагглютинации
РДПА — реакция диффузной преципитации в агаре
РИА — радиоиммунный анализ
РИЭОФ — реакция иммуноэлектроосмофореза
РКВС — респираторный коронавирус свиней

РКЭ — развивающийся куриный эмбрион
РМЖ — Российский медицинский журнал
рмтРНК — рибосомальная митохондриальная РНК
РН — реакция [биологической] нейтрализации
РНГА — реакция непрямой гемагглютинации
РНК$^-$ — РНК негативной полярности
РНК$^+$ — РНК позитивной полярности
РОПГА — реакция обратной пассивной гемагглютинации
РПА — реакция преципитации в агаре
РПГА — реакция пассивной гемагглютинации
РПИ — расширенная программа иммунизации
рРНК — рибосомальная РНК
РРСС — репродуктивно-респираторный синдром свиней
РС — рецепторная специфичность
РСВ — респираторно-синцитиальный вирус
РСК — реакция связывания комплемента
РСС — рецепторсвязывающий сайт
РТ — респираторный тракт
РТГА — реакция торможения гемагглютинации
сБКЯ — спорадическая болезнь Крейтцфельдта—Якоба
сгмРНК — субгеномная матричная РНК
СГШШ — синдром Герцмана—Штреусслера—Шейнкера
сДНК — сателлитная ДНК
СДНС — синдром дерматита и нефропатии свиней
СМЖ — спинномозговая жидкость
СМЛ — сицилийская москитная лихорадка
СНС — симпатическая нервная система
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПИД — синдром приобретённого иммунодефицита
СПМИ — синдром послеотъёмного мультисистемного истощения
СРБ — С-реактивный белок
сРНК — сателлитные РНК
СРС — спектр рецепторной специфичности
ССЯ — синдром снижения яйценоскости
СФА — сиалозидоферментный анализ
ТГС — трансмиссивный гастроэнерит свиней
ТГЭ — трансмиссивные губкообразные энцефалопатии
ТОРС — тяжёлый острый респираторный синдром
тРНК — транспортная РНК
ТУ — территориальное управление
УЗИ — ультразвуковое исследование
УФ — ультрафиолет
ФБР — фосфатный буферный раствор
ФБУЗ — Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения
ФГА — фитогемагглютинин
ФГБУ — Федеральное государственное бюджетное учреждение
ФНО — фактор некроза опухолей
ФО — федеральный округ
ФР — физиологический раствор
ФС — фосфотидилсерин
ФЭК — фибробласты эмбриона курицы
ХГВ — хронический гепатит В
ХГС — хронический гепатит С
ХИБ — хроническая изнуряющая болезнь диких копытных
ХПС — хантавирусный пульмонарный синдром
ЦАР — Центрально-Африканская Республика
ЦВС — цирковирус свиней
ЦМВ — цитомегаловирус
ЦНС — центральная нервная система
ЦПД — цитопатогенное действие
ЦСО — централизованные стерилизационные отделения
ЦФБР — цитратно-фосфатный буферный раствор
ЦЭЭГ — Центр экологии и эпидемиологии гриппа при ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России
ЧКРС — чума крупного рогатого скота
чМАТ — человеческие моноклональные антитела
ШЭО — шотландский энцефаломиелит овец
ЭВИ — энтеровирусная инфекция
ЭВЭПРК — энтеровирусная экзантема полости рта и конечностей
ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭМ — электронно-микроскопический, или электронный микроскоп, или электронная микроскопия (в зависимости от контекста)
ЭР — эндоплазматический ретикулум
ЭТС — эмбриональная телячья сыворотка
ЭФ — электрофорез
ЯМР — ядерный магнитный резонанс
ЯЭ — японский энцефалит

A — аланин (от англ. alanine)
A..Z — множество букв латинского алфавита, группа от A до Z включительно без пропусков
ACE2 — ангиотензинпревращающий фермент 2 (от англ. angiotensin-converting enzyme 2)
AlkB — белок, репарирующий алкилированную ДНК (от англ. alkylated DNA repair protein)
APC — аденофарингеальные конъюнктивальные вирусы (от англ. adenoidpharyngeal-conjunctiva)
APN — аминопептиаза N (от англ. aminopeptidase N)
APOBEC-3G — 3G-подобный фермент (apolipoprotein B mRNA-editing, enzyme-catalytic, polypeptide-like 3G)
asp — акцессорные, дополнительные, белки (от англ. accessory protein)
ATCC — Американская коллекция типовых культур (от англ. American Typical Culture Collection)
ATG — фагосомаассоциированные гены (от англ. autophagosome related genes)
BCBL — B-клеточная лимфома полости тела (от англ. body cavity B-cell)
BLSD — синдром увеличения печени и селезёнки (от англ. big liver and spleen disease)
CAR — рецептор вирусов Коксаки и аденовирусов (от англ. coxsackievirus and adenovirus receptor)
CAT — хлорамфениколацетилтрансфераза (от англ. chloramphenicol acetyl transferase)
CDC — Центр по контролю заболеваемости (от англ. Center for the Disease Control)
CDR — антигенсвязывающий сайт иммуноглобулинов (от англ. complementarity determining region)
CEACAM1 — эмбриокарциномаассоциированная молекула клеточной адгезии 1-го типа (от англ. carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1)
CL^{pro} — химотрипсинподобная протеаза (от англ. chymotrypsin-like protease)
CP — капсидный белок (от англ. capsid protein)
CRE — регулирующий репликацию цис-элемент (от англ. cis-acting replication element)
CRF — циркулирующие рекомбинантные формы (от англ. circulating recombinant forms)
CTL — цитотоксические Т-лимфоциты (от англ. cytotoxic T-lymphocytes)
D — аспарагиновая кислота (Asp)
DAG — триплет аминокислотных остатков Asp-Ala-Gly
DMSO — диметилсульфоксид (от англ. dimethyl sulfoxide)
dNTP — дезоксионуклеотидтрифосфат (от англ. deoxyribonucleoside triphosphate)
DR — прямой инвертированный повтор (от англ. direct repeat)
DRn — n-й прямой инвертированный повтор (от англ. direct repeat number n)
DTE — элемент разрыва транскрипции (discontinuous transcription element)
E — глутаминовая кислота (Glu)
EFP — оболочечный белок слияния (от англ. envelope fusion protein)
ERED — новые и возвращающиеся заболевания (от англ. emerging-reemerging diseases)
ExoN — 3′→5′-экзорибоэкзонуклеаза (от англ. 3′→5′-exoribonuclease)
FAO — Продовольственная и сельскохозяйственная организация при Организации Объединённых Наций (от англ. Food and Agriculture Organization)
FIP — инфекционный перитонит кошек (от англ. feline infectious peritonitis)
G — глицин (Gly)
HA — гемагглютинин (от англ. hemagglutinin)
HA1 — первая субъединица гемагглютинина
HBcAg — коровый белок вируса гепатита B (от англ. hepatitis B core antigen)
HBLV — B-лимфотропный вирус человека (от англ. human B-lymphotropic virus)
HBsAg — поверхностный белок вируса гепатита B (от англ. hepatitis B surface antigen)
HC-Pro — протеаза, являющаяся хелперным элементом (от англ. helper component protease)
HCVpp — псевдовирусные частицы вируса гепатита C (от англ. hepatitis C virus preudoparticles)
HE — гемагглютинин-эстераза (от англ. hemagglutinin-esterase)
HEF — фьюжн гемагглютининэстераза (от англ. hemagglutinin-esterase-fusion)

Hel — 5′→3′-геликаза (от англ. 5′→3′-helicase)
HFMD — энтеровирусный везикулярный стоматит (ЭВЭПРК) (от англ. hand-foot-and-mouth disease)
HPAI — высоковирулентные штаммы гриппа А птиц (от англ. highly pathogenic avian influenza)
hsp — белок теплового шока (от англ. heat shock protein)
ICPI — индекс интрацеребральной патогенности (от англ. intracerebral pathogenic index)
ID_{50} — 50% инфекционная доза (от англ. infectious dose)
Ig — иммуноглобулин (от англ. immunoglobulin)
IgA — иммуноглобулин А (от англ. immunoglobulin A)
IgG — иммуноглобулин G (от англ. immunoglobulin G)
IgM — иммуноглобулин М (от англ. immunoglobulin M)
IGR — межгенная область (от англ. intergenic region)
IHN — инфекционный некроз гемопоэтической ткани лососёвых рыб (от англ. infectious hematopoietic necrosis)
IMP — интегральный мембранный белок (от англ. integral membrane protein)
IPN — инфекционный некроз поджелудочной железы лососёвых рыб (от англ. infectious pancreatic necrosis)
IRES — участок внутренней посадки рибосомы (от англ. internal ribosome entry site)
ISA — инфекционная анемия лососёвых рыб (от англ. infectious salmon anemia)
ISG — ИФН-стимулированный ген (от англ. interferon-stimulated gene)
IVPI — индекс внутривенной патогенности (от англ. intravenous pathogenic index)
LD_{50} — 50% летальная доза (от англ. 50% lethal dose)
LPAI — слабовирулентные штаммы гриппа А птиц (от англ. low pathogenic avian influenza)
LS — лидерная последовательность (от англ. leader sequence)
LTR — длинные концевые повторы (от англ. long terminal repeats)
LUC — люцифераза (от англ. lucipherase)
^{m7}G — 7-метилгуанозин
MCP — минорный капсидный белок (от англ. minor capsid protein)
MHC-I — главный комплекс гистосовместимости I типа (от англ. major histocompatibility complex I)
MHC-II — главный комплекс гистосовместимости II типа (от англ. major histocompatibility complex II)
MIF — фактор ингибирования макрофагов (от англ. vacrophage inhibition factor)
MJCP — главный капсидный белок (от англ. major capsid protein)
MMWR — еженедельный отчёт о заболеваемости и смертности (от англ. Morbidity and Mortality Weekly Report)
MP — транспортный белок, участвующий в ближней транслокации фитовирусов (от англ. movement protein)
Mr — масса
Mtr — метилтрансфераза (от англ. methyltransferase)
N — аспарагин (Asn)
NA — нейраминидаза (от англ. neuraminidase)
NABP — белок, связывающийся с нуклеиновыми кислотами (от англ. nucleic acid binding protein)
$N^{endo}C^{exo}$ — тип топологии трансмембранных белков, при котором N-конец является внутренним, а С-конец — внешним (от англ. N-endoterminal/C-exoterminal)
NendoU — нидовирусная эндонуклеаза, специфичная к уридину (от англ. nidoviral endoribonuclease specific for uridilate)
$N^{exo}C^{endo}$ — тип топологии трансмембранных белков, при котором N-конец является внешним, а С-конец — внутренним (от англ. N-exoterminal/C-endoterminal)
NF-κB — ядерный фактор транскрипции каппа В
NJ — [алгоритм] ближайшего соседа [восходящей агломеративной классификации] (от англ. neighbor joining)
NK — нормальный киллер (от англ. normal killer)
NP — нуклеопротеин (от англ. nucleoprotein)
nsp — неструктурный белок (от англ. nonstructural protein)

NTP — нуклеозид-5-фосфотаза (от англ. nucleoside-5-phosphotase)
O-MT — рибоза-2′-О-метилтрансфераза (от англ. ribose-2′-O-methyltransferase)
OIE — Всемирная организация здоровья животных (от фр. Office international des epizooties)
ORF — открытая рамка считывания (от англ. open reading frame)
PAMP — патогенассоциированные молекулярные образы (от англ. pathogen-associated molecular pattern)
PEL — первичная выпотная лимфома (от англ. primary effusion lymphoma)
PFU — бляшкообразующая единица (БОЕ) (от англ. plaque-forming unit)
PKR — протеинкиназа R (от англ. protein kinase R)
poly(A) — полиаденинова последовательность
PPR — образраспознающие рецепторы (от англ. pattern recognition receptors)
P^{Pro} — папаинподобная цистеиновая протеаза (от англ. papain-like cysteine protease)
Pro — протеиназа (от англ. proteinase)
Q — глутамин (Gln)
ρ_{CsCl} — плавучая плотность в градиенте хлорида цезия
ρ_{gly} — плавучая плотность в градиенте глицерина
ρ_{Kt} — плавучая плотность в градиенте тартрата калия — соли винной кислоты HOOC-CH(OH)-CH(OH)-COOH (тартрат калия известен также как пищевая добавка Е336)
ρ_{rgf} — плавучая плотность в градиенте глицерина
ρ_{Sac} — плавучая плотность в градиенте сахарозы
R — аргинин (Arg)
RdRp — РНК-зависимая РНК-полимераза (от англ. RNA-dependent RNA polymerase)
RFS — сайт сдвига рамки считывания кодонов мРНК рибосомой (от англ. ribosomal frameshift site)
RNAi — интерферирующая РНК
RRE — Rev-чувствительный регуляторный элемент (от англ. Rev-sensitive regulatory element)
$s_{20,w}$ — константа седиментации
SARS — тяжёлый острый респираторный синдром (от англ. severe acute respiratory syndrome)
SDR — антигенсвязывающая последовательность (от англ. specificity determining residues)
SDS — додецилсульфат натрия (от англ. sodium dodecyl-sulfate)
SHS — синдром опухшей головы [кур и цыплят] (от англ. swollen head syndrome)
sIgA — секреторные иммуноглобулины класса А (secretory immunoglobulin class A)
SL — метод «ближайшего соседа» восходящей агломеративной классификации (от англ. single linkage)
SVC — весенняя виремия карпа (от англ. spring viraemia of carp)
Taq — термофильная бактерия *Thermus aquaticus*
TAR — трансактивируемый регуляторный элемент (от англ. trans-activated regulation)
$TCID_{50}$ — 50% цитопатическая доза на модели клеточных культур (от англ. 50th tissue culture infection bose)
TGB — блок тройных генов, участвующих в ближней транслокации фитовирусов (triple gene block)
TLR — Toll-подобный рецептор (от англ. toll-like receptor)
TP — терминатор/промотр или терминальный белок (от англ. terminal protein) (в зависимости от контекста)
Treg — регуляторные Т-лимфоциты (от англ. T-lymphocytes with reculatory functions)
TRS — последовательность, регулирующая транскрипцию (от англ. transcription regulatory sequence)
TRT — ринотрахеит индеек (от англ. turkey rhinotracheitis)
URF — уникальные рекомбинантные формы (от англ. unique recombinant forms)
UPGMA — метод «невзвешенного среднего» восходящей агломеративной классификации (unweighted pair-group method using arithmetic averages)
UTR — нетранслируемая область (от англ. untranslated region)
V — валин (от англ. valine)
VH — вариабельные области тяжёлых цепей иммуноглобулинов (от англ. variable heavy region)
VL — вариабельные области лёгких цепей иммуноглобулинов (от англ. variable light region)

WHO — Всемирная организация здравоохранения (от англ. World Health Organization)

Zn-bf — белок или домен, связывающий катионы Zn^{2+} (т.н. «цинковый палец») (от англ. Zn^{2+}-binding finger)

{A} — перечисление названий, отличающихся друг от друга лишь буквенными фрагментами из множества {A} между неизменными фланкирующими фрагментами (например, GarV{A..E} обозначает группу: GarVA, GarVB, GarVC, GarVD, GarVE)

Часть I

Вирусы

1.1 Введение в вирусологию

1.1.1. Рождение и становление вирусологии (*Львов Д.К.*)

Человечество сталкивалось с вирусными инфекциями на протяжении всей своей истории. Римляне использовали термин «вирус» для обозначения болезнетворных «миазмов», исходящих от болот, вблизи которых располагались легионеры. Разумеется, эти заболевания могли вызываться как вирусами (энтеровирусами, арбовирусами), так и бактериями (лептоспирами и др.) и простейшими (малярийными плазмодиями). За X веков до н.э. до нас дошли сведения о вымирании населения в Индии и Китае от оспы. Гиппократ описал распространяющиеся вокруг рта волдыри, назвав их «герпес». Жёлтая лихорадка (ЖЛ) «выкашивала» население экваториальных и тропических районов Африки задолго до заселения возбудителя и его переносчиков *Aedes aegypti* в Америку при транспортировке рабов [20, 23].

Эмпирический период развития вирусологии относится к концу XVIII в., когда Эдвард Дженнер (рис. 1.1.1) использовал экссудат от инфицированных оспой коров для иммунизации людей от натуральной оспы, а Луи Пастер (рис. 1.1.2) за 14 лет до открытия первого вируса животных разработал первую антирабическую вакцину [20, 22, 23].

Рождение вирусологии как науки также произошло не в один день и не в один год. Период её зарождения продолжался последнее десятилетие XIX в., и в этом событии выдающаяся роль принадлежит трём учёным, работавшим на модели вируса табачной мозаики (ВТМ) (*Virgaviridae*, *Tobamovirus*): германскому химику Адольфу Майеру (A. Mayer) (рис. 1.1.3), русскому ботанику Дмитрию Иосифовичу Ивановскому (рис. 1.1.4) и голландскому микробиологу Мартину Бейеринку (M. Beijerinck)

Рис. 1.1.1.
Эдвард Дженнер
(Edward Jenner)
(1749–1823)

Рис. 1.1.2.
Луи Пастер
(Louis Pasteur)
(1822–1895)

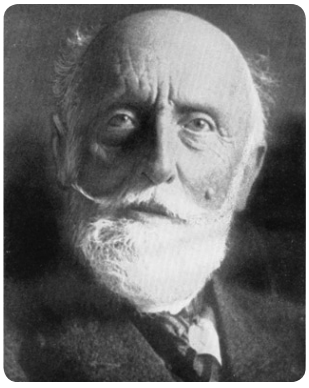


Рис. 1.1.3.
Адольф Майер
(Adolf Eduard Mayer)
(1843–1942)

Рис. 1.1.4.
Дмитрий Иосифович
Ивановский
(1864–1920)

Рис. 1.1.5.
Мартин Бейеринк
(Martinus Beijerinck)
(1851–1931)

(рис. 1.1.5). А. Майер дал название болезни табака и установил её инфекционную природу [26]. Д.И. Ивановский в 5-летнем цикле работ, начатом в 1887 г. и опубликованном в 1892 г., впервые показал, что речь идёт о двух различных заболеваниях: одно — грибковой этиологии, другое — неизвестной [4, 5]. Д.И. Ивановскому исполнилось тогда 28 лет. Было показано, что возбудитель табачной мозаики не относится к бактериям, ферментам и ксенобиотикам, а является «ультрапаразитом» — микроорганизмом, который способен проходить через бактериальные фильтры, воспроизводя при этом инфекцию в здоровых растениях *in vivo*, и не способен к культивированию на искусственных ростовых субстратах. Это событие принято расценивать как решающий шаг в возникновении новой биологической науки — вирусологии.

В работе, опубликованной позднее, Д.И. Ивановский в отличие от М. Бейеринка говорит о твёрдой (фиксум) основе инфекционного агента и приводит данные о кристаллоподобных частицах и внутриклеточных включениях [19]. Спустя 50 лет нобелевский лауреат Вэнделл Стэнли (W. Stanley) писал, что будет справедливым признать Ивановского отцом новой науки — вирусологии. Он также признал приоритет Ивановского в кристаллизации вируса [29].

«Право Ивановского на славу растет с годами. Я считаю, что его отношение к вирусам должно рассматриваться в том же свете, как мы смотрим на отношение Пастера и Коха к бактериям», — писал Стэнли [30]. В знак признания заслуг Д.И. Ивановского его имя в 1950 г. было присвоено Институту вирусологии АМН СССР, созданному в 1944 г. Учреждена именная премия, раз в три года присваиваемая за лучшую отечественную работу по вирусологии.

Приоритет Д.И. Ивановского был признан и М. Бейеринком [17]. Вместе с тем нельзя недооценить вклад М. Бейеринка в становление вирусологии. В его независимых исследованиях, опубликованных через 6 лет после статьи Д.И. Ивановского, он, в частности, впервые использует термин «вирус» [16], хотя вирусологическая терминология окончательно установилась лишь в 30–40-х годах XX в. Период становления вирусологии заканчивается в конце XIX — начале XX столетия описанием первого фильтрующегося агента болезни животных — ящура [21], которое был сделано германским исследователем Фредериком Лёффлером (F. Loeffler) (рис. 1.1.6), а также установлением этиологии ЖЛ американскими военными медиками под руководством Вальтера Рида (W. Reed) (рис. 1.1.7) [27, 28].

Более чем столетнее развитие вирусологии отмечено замечательными открытиями, теоретическими выводами и значительными победами над многими опасными инфекциями.

Рис. 1.1.6.
Фредерик Лёффлер
(Friedrich Loeffler)
(1852–1915)

Рис. 1.1.7.
Вальтер Рид
(Walter Reed)
(1851–1902)

Рис. 1.1.8.
Виталий Леонидович
Рыжков
(1896–1977)

Рис. 1.1.9.
Иосиф Григорьевич
Атабеков
(р. 1934)

Великолепная плеяда учёных из многих стран внесла свой вклад в эту бурно развивающуюся науку.

Возвращаясь к Д.И. Ивановскому, следует напомнить, что годы его работы были «золотым веком» Санкт-Петербургского университета, где работала блестящая плеяда учёных: Д.И. Менделеев, А.М. Бутлеров, В.В. Докучаев, И.М. Сеченов и его непосредственные научные руководители — А.С. Фамицын и А.Н. Бекетов [2]. Эти учёные оказали большое влияние на формирование научных, социальных и политических взглядов Д.И. Ивановского. Это было время общего расцвета России, оборванного событиями 1917 г. и последующей гражданской войной. Искры отечественной вирусологии лишь теплились на этом пепелище.

С конца 20–30-х годов прошлого века отечественная вирусология постепенно возрождается из пепла. Преемником Д.И. Ивановского в области фитовирусов становится В.Л. Рыжков (рис. 1.1.8). Изоляция им ВТМ в виде кристаллического нуклеопротеида стимулировала в России прогресс в изучении вирусов растений. В дальнейшем огромный вклад внесён в этом направлении академиком И.Г. Атабековым (рис. 1.1.9).

В 1920-е годы в стране возникли тяжёлые эпидемии оспы — до 200 тыс. случаев в год. Для массовой иммунизации было осуществлено производство вакцины, создана система обязательных прививок против оспы, что привело к ликвидации заболеваемости к 1936 г. В 1958 г. на XI ассамблее Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) В.М. Жданов выступил с предложением о создании глобальной программы ликвидации оспы. Более 1,5 млрд доз вакцины были безвозмездно переданы нашей страной для реализации этой беспрецедентной программы. Руководил программой D. Henderson. Многие отечественные вирусологи приняли участие в её реализации — прежде всего проф. С.С. Маренникова (рис. 1.1.10). Проф. С.Н. Щелкуновым (рис. 1.1.11) впервые проведено секвенирование генома вируса на-

Рис. 1.1.10.
Светлана Сергеевна
Маренникова
(р. 1923)

Рис. 1.1.11.
Сергей Николаевич
Щелкунов
(р. 1953)

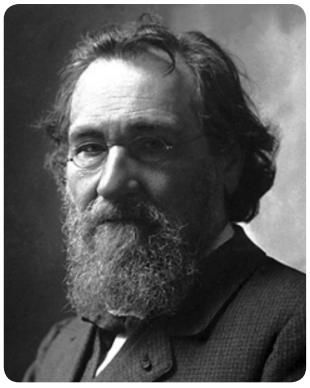


Рис. 1.1.12. Илья Ильич Мечников (1845–1916)

Рис. 1.1.13. Николай Фёдорович Гамалея (1859–1949)

Рис. 1.1.14. Лев Александрович Зильбер (1894–1966)

туральной оспы [15]. Последний случай заболевания был зафиксирован октябре 1977 г. на территории Сомали.

Пионерами в изучении бешенства в России стали Илья Ильич Мечников (рис. 1.1.12) и Николай Фёдорович Гамалея (рис. 1.1.13). В 1886 г. в Одессе была открыта вторая в мире, после Парижской, Пастеровская антирабическая станция, а к 1935 г. в стране их были уже сотни.

Серьёзный экзамен отечественные вирусологи выдержали в 1937–1938 гг. при комплексном изучении этиологии эпидемий клещевого энцефалита (КЭ), а затем и японского энцефалита (ЯЭ) на Дальнем Востоке нашей страны. Лев Александрович Зильбер (рис. 1.1.14), Евгений Никанорович Павловский (рис. 1.1.15), Михаил Петрович Чумаков (см. далее рис. 1.1.36), Анатолий Александрович Смородинцев (рис. 1.1.16), Валентин Дмитриевич Соловьёв

Рис. 1.1.15. Е.Н. Павловский в кругу преподавателей и студентов VI курса возглавляемой им кафедры общей биологии и паразитологии Военно-медицинской академии (1955):

Верхний ряд: Ю.В. Чичерин, А.А. Горовенко, Д.К. Львов, К.Ф. Добровольский, А.А. Карякин. ***Средний ряд:*** Б.Н. Николаев, Г.Г. Смирнов, Е.Н. Павловский, А.В. Гуцевич. ***Нижний ряд:*** В.Н. Моторин, А.С. Неделько, Н.Н. Ушаков, В.И. Шут

Рис. 1.1.16.
Анатолий Александрович Смородинцев
(1901–1986)

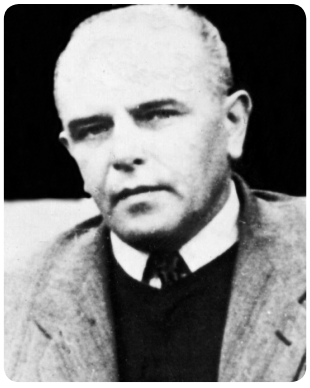


Рис. 1.1.17.
Валентин Дмитриевич Соловьёв
(1907–1986)

Рис. 1.1.18.
Елизавета Николаевна Левкович
(1900–1982)

Рис. 1.1.19.
Антонина Константиновна Шубладзе
(1909–1993)

(рис. 1.1.17), Елизавета Николаевна Левкович (рис. 1.1.18), Антонина Константиновна Шубладзе (рис. 1.1.19) и ряд других, молодых тогда исследователей составили славную когорту, определившую на многие годы развитие вирусологии в стране. Позднее под руководством М.П. Чумакова была установлена этиология некоторых геморрагических лихорадок: омской, крымской и с почечным синдромом.

Активные исследования арбовирусов продолжаются и сегодня с изоляцией новых для науки вирусов, описанием новых арбовирусных инфекций, установлением закономерностей пространственного распространения природных очагов и популяционных взаимоотношений. Разработанный метод экологического зондирования больших необследованных территорий позволил за относительно короткий период выявить основные закономерности циркуляции различных экологических комплексов арбовирусов в разных ландшафтных зонах от Арктики до субтропиков [9, 10]. Выявлены причины, в том числе изменение генетических свойств вирусной популяции, резкого обострения эпидемической ситуации в 1999–2005 гг. на юге европейской части России за счёт вирусов Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ) и вируса Западного Нила (ВЗН) [24].

Бурный процесс изоляции и описание «новых» вирусов во всём мире были связаны с использованием в 1930-х годах мышей и куриных эмбрионов в качестве биологической модели для размножения возбудителей. Развитие техники клеточных культур в 40–50-х годах XX столетия обеспечило дальнейшее развитие вирусологических исследований. В конце 1930-х годов была разработана вакцина против жёлтой лихорадки, а в 1942 г. — первая антигриппозная вакцина. Сотни миллионов детей в мире сохраняют здоровье и жизни в результате вакцинации против кори, краснухи, паротита. С начала 1950-х годов в бывшем СССР и других странах развернуты исследования по получению аттенуированных штаммов кори и разработке технологии производства вакцины (А.А. Смородинцев, М.П. Чумаков, О.Г. Анджапаридзе (рис. 1.1.20), В.В. Зверев (рис. 1.1.21) и др.). С 1960-х годов в стране проводятся массовые прививки против кори. Однако и теперь показатели заболеваемости намного выше того, что хотелось бы иметь. Сейчас, как и раньше, происходит чрезвычайно быстрая эволюция знакомых возбудителей, постоянно возникают вспышки, а порой эпидемии и пандемии, связанные с неизвестными до последнего времени вирусами. Поэтому борьба с вирусными инфекциями требует объединённых усилий мирового сообщества.

В СССР в 30–40-х годах XX в. были широко развернуты исследования по гриппу и другим вирусным респираторным заболеваниям. Исследования были направлены в первую очередь

Рис. 1.1.20.
Отар Георгиевич
Анджапаридзе
(1920–1996)

Рис. 1.1.21.
Виталий Васильевич
Зверев
(р. 1952)

Рис. 1.1.22.
Анна Сергеевна
Горбунова
(1900–???)

Рис. 1.1.23.
Людмила Яковлевна
Закстельская
(1918–1996)

на изоляцию штаммов, изучение их свойств, разработку методов диагностики и профилактики (А.А. Смородинцев, В.Д. Соловьёв, А.С. Горбунова (рис. 1.1.22), Л.Я. Закстельская (рис. 1.1.23) и др.). Большое внимание уделялось дрейфовым и шифтовым изменениям антигенной структуры в процессе эволюции. Теоретические обобщения по этим направлениям сделаны в классических работах А.А. Смородинцева и В.М. Жданова, хотя у них были принципиально различные подходы для объяснения этих явлений. В 1978 г. под руководством В.М. Жданова была молниеносно проведена идентификация вновь появившегося пандемичного вируса H1N1 с немедленной информацией об этом ВОЗ, мирового и региональных центров по гриппу. Широкое международное сотрудничество по гриппу не прекращалось даже в самые трудные периоды холодной войны, когда были практически полностью прекращены связи с нашими коллегами за рубежом. По гриппу это сотрудничество даже на официальном уровне не прекращалось никогда.

Учитывая постоянную угрозу возникновения новых пандемических вирусов гриппа, проводится постоянный мониторинг циркуляции вирусов среди людей и в природных биоценозах Северной Евразии. Из природных источников изолированы все 16 известных вирусов гриппа А. Это позволило прогнозировать резкое обострение ситуации в Юго-Восточной Азии с дальнейшим распространением высокопатогенного вируса H5N1 в Северную Евразию, а оттуда в Западную Европу, Юго-Западную Азию и Африку. Были изучены закономерности распространения и эволюции возбудителя в РФ [6, 25].

Одним из последних примеров служит появление нового пандемического гриппа А (H1N1) pdm09, комплексное изучение эпидемиологами, вирусологами, генетиками и специалистами по вирусным рецепторам привело, в частности, к расшифровке механизма образования мутантов, вызывающих первичную вирусную пневмонию с летальным исходом [7, 8, 11].

Глобальная эпидемия полиомиелита в 1950-х годах определила необходимость разработки адекватных вакцин. Вирусологические коллективы в нашей стране активно включились в работу совместно с американскими исследователями. В 1953 г. Джонатаном Солком (J. Salk) (рис. 1.1.24) была создана инактивированная, а в 1956 г. Альбертом Сэбином (A. Sabin) (рис. 1.1.25) — живая аттенуированная вакцина для перорального применения и массового производства. Особенно велик вклад в эти исследования А.А. Смородинцева и М.П. Чумакова, возглавившего вновь созданный в 1955 г. Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. В беспримерно короткие сроки практически на «голом месте»

Рис. 1.1.24.
Джонатан Солк
(Jonas Salk)
(1914–1995)

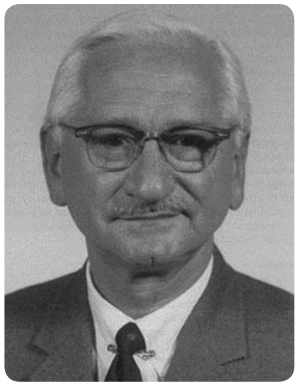


Рис. 1.1.25.
Альберт Сэбин
(Albert Sabin)
(1907–1993)

было налажено крупномасштабное производство вакцины. К концу 1959 г. вакцинировали всё детское население страны, что уже в 1960 г. привело к значительному снижению заболеваемости с ликвидацией эпидемической ситуации. Крупные партии вакцины были бесплатно направлены в Японию и ряд других стран, где также ликвидировали или резко снизили остроту эпидемической ситуации [14]. В этой беспрецедентной работе активное участие принимали совсем молодые тогда М.К. Ворошилова (рис. 1.1.26), С.Г. Дроздов (рис. 1.1.27), В.А. Лашкевич и ряд других вирусологов, ставших впоследствии академиками РАМН. В 1988 г. ВОЗ приняла решение о глобальной ликвидации заболеваемости полиомиелитом [18]. В России это заболевание не регистрируется с 1 июля 2002 г. [12], за исключением нескольких завозов возбудителя.

Огромный ущерб здоровью населения и экономике страны наносит заболеваемость вирусными гепатитами В и С с парентеральным путём заражения. Отечественные вирусологи внесли существенный вклад в разработку комплекса мер по диагностике, профилактике и лечению вирусных гепатитов (В.А. Ананьев (рис. 1.1.28), В.М. Жданов, Е.А. Пакторис (рис. 1.1.29), Е.С. Кетиладзе (рис. 1.1.30), М.С. Балаян (рис. 1.1.31) и др.).

Начиная со второй половины 1980-х годов ряд вирусологических групп немедленно активно включились в разработку неожиданно возникшей в мире проблемы ВИЧ-инфекции (В.М. Жданов, О.Г. Анджапаридзе и др.). Этому способствовал значительный опыт работы отечественных вирусологов с ретровирусами (Л.А. Зильбер, В.М. Жданов и др.). Серьёзный вклад в исследования внёс коллектив, созданный академиком Л.С. Сандахчиевым (рис. 1.1.32). К сожалению, после его ухода из жизни и оттока ведущих учёных этот вирусологический центр, организованный в тайге под Новосибирском, в последнее время заметно деградировал.

Совершенно очевидно, что решение прикладных проблем невозможно без широкого

Рис. 1.1.26.
Марина Константиновна
Ворошилова
(1922–1986)

Рис. 1.1.27.
Сергей Григорьевич
Дроздов
(р. 1929)

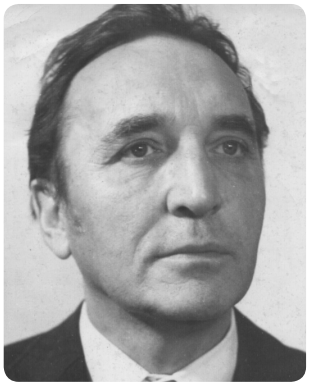


Рис. 1.1.28.
Виталий Александрович
Ананьев
(1921–2003)

Рис. 1.1.29.
Ефим Александрович
Пакторис
(1920–1994)

Рис. 1.1.30.
Елена Северьяновна
Кетиладзе
(1919–1991)

Рис. 1.1.31.
Михаил Суренович
Балаян
(1933–2000)

Рис. 1.1.32.
Лев Степанович
Сандахчиев
(1937–2006)

Рис. 1.1.33.
Василий Николаевич
Сюрин
(1915–2004)

фронта фундаментальных исследований. Здесь прежде всего следует отметить исследования по структурно-функциональной характеристике генома вирусов, в частности выяснению молекулярно-генетических основ аттенуации и вирулентности, эволюции вирусов в ходе их циркуляции в биосфере. Следующее направление — конструирование фрагментов вирусных белков с антивирусной активностью на основе познания их трёхмерной структуры, исследование генетической регуляции экспрессии и фолдинга вирусных белков, что открывает перспективу создания поливакцинных препаратов. Далее уделяют внимание внедрению методов молекулярной экологии, что вместе с разработанным методом экологического зондирования больших территорий позволило создать модель в масштабе страны пространственного расположения природных очагов вирусов и на этой основе разработать прогнозы риска заражения людей в различных ландшафтно-экологических комплексах [5, 6]. Огромны заслуги отечественных вирусологов в изучении вирусных болезней животных, в частности академика В.Н. Сюрина (рис. 1.1.33) [13]. Приведённые примеры, естественно, лишь частично отражают палитру исследований по вирусологии в стране.

Даже краткое перечисление части проблем, решаемых отечественными вирусологами за последние 120 лет, несмотря на огромные сложности внутреннего порядка, как мне кажется, свидетельствуют об их существенном вкладе на международном уровне в создание и развитие вирусологии, а также защиту населения страны от вирусных инфекций и снижение экономических потерь.

История развития отечественной вирусологии неразрывно связана с Институтом вирусологии им. Д.И. Ивановского.

Оставался ещё год до окончания войны, когда было принято Постановление Совета Народных Комиссаров от 30 июня 1944 г. № 797 об учреждении Академии медицинских наук СССР, в состав которой включался и Институт вирусологии, основанный на базе Отделения вирусологии Всесоюзного института экспериментальной медицины (ВИЭМ) им. А.М. Горького. Имя основоположника вирусологии Д.И. Ивановского было присвоено институту Постановлением Совета Министров СССР от 19 октября 1950 г. № 4344. В Институте вирусологии работал на протяжении 16 лет ученик Д.И. Ивановского — профессор Е.И. Туревич, реализуя преемственность исследований. В это же время трудился член-корреспондент АН СССР В.Л. Рыжков, а его монография «Вирусные болезни растений» не утратила своего значения и в наши дни.

Первым директором института назначили профессора А.Т. Кравченко (см. далее рис. 1.1.35). Через 6 лет он был переведён научным руководителем крупного вирусологического центра

одного из институтов Министерства обороны СССР. Первым заместителем директора по науке в Институте вирусологии стал академик АМН СССР Л.А. Зильбер. Перейдя затем в Институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Л.А. Зильбер организовал там крупный вирусологический отдел. Некоторое время директором Института вирусологии был академик АМН СССР А.А. Смородинцев, который, так же как и А.А. Зильбер, стоял у истоков изучения внезапных вспышек КЭ и ЯЭ на Дальнем Востоке, а также геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Позднее А.А. Смородинцев организовал и возглавил Институт гриппа в Ленинграде. Повод для этого был серьёзный — появление нового пандемического вируса гриппа А. Однако в Институте вирусологии исследованиям по гриппу с начала образования института и до наших дней всегда уделялось самое серьёзное внимание. Одним из первых заместителей директора по науке был академик АМН СССР В.Д. Соловьёв. Он входил в блестящую плеяду вирусологов вместе с Л.А. Зильбером, М.П. Чумаковым, А.К. Шубладзе, Е.Н. Левкович и многими другими энтузиастами, которые в условиях огромного риска устанавливали в дальневосточной тайге природу таинственного в то время смертельного заболевания, получившего позднее название клещевого энцефалита. В.Д. Соловьёв со временем возглавил вирусологический отдел в Институте эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, а также долгое время руководил отделением гигиены, микробиологии и эпидемиологии АМН СССР. В Институте вирусологии работала создательница отечественного пенициллина академик АМН СССР З.В. Ермольева (рис. 1.1.34). Трудно переоценить её вклад в спасение раненых и возвращение их на фронт.

В период пятилетнего руководства Институтом вирусологии М.П. Чумаковым (рис. 1.1.36) существенно возрастают связи института с периферийными научными и практическими учреждениями, что вылилось в проведение комплексных исследований и создание системы подготовки кадров вирусологов. В 1955 г. М.П. Чумаков организовал и возглавил вновь

Рис. 1.1.34.
Зинаида Виссарионовна Ермольева (1898–1974)

созданный Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов, носящий ныне его имя. Организация нового института, отпочковавшегося от Института вирусологии, была продиктована велением времени. В стране, как и повсюду в мире, прокатились ужасающие эпидемии полиомиелита.

После М.П. Чумакова Институт вирусологии возглавил академик АМН СССР П.Н. Косяков (рис. 1.1.37). Возник региональный Центр по гриппу, объединяющий 19 опорных баз. Впоследствии он трансформировался в Центр ВОЗ по гриппу. В 1959 г. сдали в эксплуатацию первый из трёх корпусов уже на нынешней территории, куда институт и переехал с территории бывшего ВИЭМа. В 1956 г. был организован музей вирусных штаммов, со временем превратившийся в Государственную коллекцию вирусов, которая является национальным достоянием страны.

С 1961 по 1987 г. институт возглавлял академик АМН СССР В.М. Жданов (рис. 1.1.38), трансформировавший его в современный научный центр, широко известный также и за рубежом. При нём штат увеличился вдвое, была создана научная школа молекулярных вирусологов. Также построили второй, а потом и третий корпуса, создан отдел клинической вирусологии и вирусных гепатитов на базе инфекционной больницы № 1 Москвы, начали

Директора Института вирусологии им. Д.И. Ивановского

1944–1950 | 1950–1955 | 1955–1960 | 1961–1986

Рис. 1.1.35.
Анатолий Тимофеевич Кравченко (1905–1976)

Рис. 1.1.36.
Михаил Петрович Чумаков (1909–1993)

Рис. 1.1.37.
Павел Николаевич Косяков (1905–1993)

Рис. 1.1.38.
Виктор Михайлович Жданов (1914–1986)

функционировать 6 центров ВОЗ по проблемам гриппа, арбовирусов, экологии вирусов, герпеса, вирусных гепатитов, СПИДа. Впервые стал выпускаться научно-практический журнал «Вопросы вирусологии». Когда возникла «чума XX века» — СПИД, В.М. Жданов сплотил ряд лабораторий института для изучения ВИЧ-инфекции. В Институте вирусологии были выделены первые штаммы ВИЧ, послужившие основой для разработки отечественных диагностических тест-систем.

Выдающейся заслугой В.М. Жданова следует считать разработку научно обоснованной программы ликвидации оспы в мире. По инициативе В.М. Жданова вместе с Дж. Мельником (рис. 1.1.39) (США), П. Вилди (Великобритания) и Н. Окер-Бломом (рис. 1.1.40) (Финляндия) была организована вирусологическая секция Международного союза микробиологических обществ. Были налажены устойчивые связи с вирусологами из более чем 30 стран мира.

Рис. 1.1.39.
Джозеф Мельник (Joseph Melnick) (1914–2001)

Рис. 1.1.40.
Нильс Окер-Блом (Nils Oker-Blom) (1919–1995)

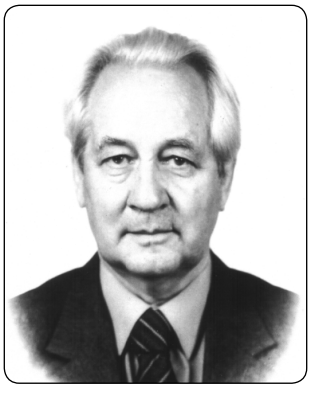


Рис. 1.1.41.
Борис Фёдорович Семёнов (1929–2010)

Огромное значение в Институте вирусологии всегда уделялось подготовке кадров. Здесь в аспирантуре учились будущие директора академических институтов: академик РАМН Б.Ф. Семёнов (рис. 1.1.41), возглавлял впоследствии Институт вакцин и сывороток им. И.М. Мечникова; академик РАМН С.Г. Дроздов (см. рис. 1.1.27) был директором Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова; академик РАМН В.А. Лашкевич (рис. 1.1.42) был заместителем директора того же института; академик АМН СССР О.Г. Анджапаридзе (см. рис. 1.20) — был директором Института вирусных препаратов (который теперь носит его имя) и долгое время возглавлял отделение гигиены, микробиологии и эпидемиологии АМН СССР; академик АМН СССР С.Г. Дзагуров (рис. 1.1.43) был директором Института стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича. Тогда же исследования по кори в Институте вирусологии возглавил академик АМН СССР П.Г. Сергиев (рис. 1.1.44), одновременно оставаясь директором Института медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского. Академик АМН СССР О.В. Бароян (рис. 1.1.45) был учёным секретарём Института вирусологии, а вскоре его назначили директором Института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи. Таким образом, Институт вирусологии был «инкубатором» директоров институтов страны. Чрезвычайно активно велась (в бывшем СССР) и ведётся сейчас (в России) подготовка кадров для научных и практических вирусологических подразделений через докторантуру, аспирантуру, стажировку и в процессе совместных комплексных исследований. В последние 15 лет этому процессу в большой степени способствовала работа кафедры вирусологии факультета профессионального последипломного образования Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова (теперь Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова), функционировавшей на базе Института вирусологии. Лекционные и семинарские занятия сертификационных и тематических циклов обеспечивались не только штатной профессурой кафедры, но и привлекаемыми лекторами: 5 академиков и 15 профессоров, активно работающих каждый в своей области вирусологии.

С 1987 г. директором Института вирусологии был избран академик АМН СССР Д.К. Львов (рис. 1.1.46), который до этого времени на протяжении 19 лет был заместителем директора по научной работе.

В последние два десятилетия важнейшим событием стало распространение пандемии

Ведущие отечественные вирусологи, работавшие в Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского

Рис. 1.1.42. Василий Андреевич Лашкевич (р. 1927)

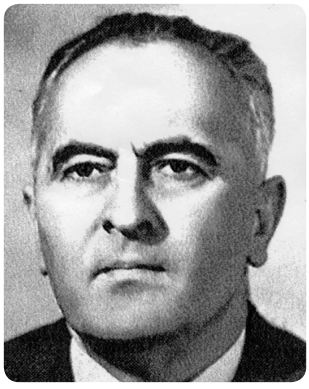


Рис. 1.1.43. Сослан Григорьевич Дзагуров (1925–1985)

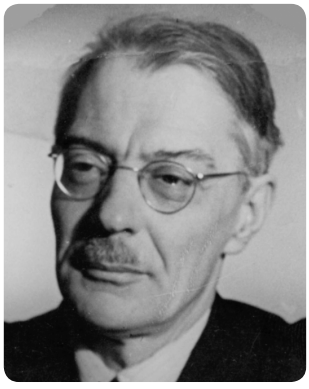


Рис. 1.1.44. Пётр Григорьевич Сергиев (1893–1973)

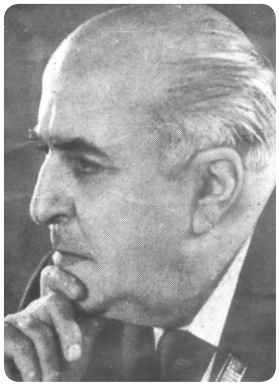


Рис. 1.1.45. Оганес Вагаршакович Бароян (1906–1985)

СПИДа. Первые штаммы вируса в стране были изолированы сотрудниками института. Сейчас накоплена обширная коллекция штаммов. Широкое внедрение в эпидемиологию методов молекулярной генетики в результате комплексной работы сотрудников Института вирусологии, Федерального центра по борьбе со СПИДом и работников практического здравоохранения позволило получить уникальную информацию о закономерностях генетической изменчивости вариантов ВИЧ, циркулирующих в нашей стране. В содружестве с исследователями Института молекулярной биологии и Центрального института эпидемиологии был разработан отечественный анти-ВИЧ-препарат *Фосфазид* (*Никовир*), обладающий меньшей токсичностью по сравнению с азидотимидином и — что особенно важно — к нему в значительно меньшей степени формируется лекарственная устойчивость. Эта разработка была удостоена Государственной премии Российской Федерации в области науки и техники (проф. Г.А. Галегов (рис. 1.1.47)).

В качестве другого примера исследований можно привести изучение неизвестного ранее вируса гепатита С — «ласкового убийцы», имеющего более 10 генотипов, каждый из которых обладает различной патогенностью. Результаты очень дорогого лечения зависят от генотипа вируса, заразившего больных. В Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского в масштабах страны проведено изучение распространения разных генотипов вируса и установлено, что повсеместно доминирует наиболее патогенный генотип 1b, хотя в разных регионах имеются свои особенности. Эти данные используются для назначения курса лечения и прогноза заболевания. В процессе работы был охарактеризован неизвестный ранее подтип 2k. Получены приоритетные данные по разработке метода культивирования вируса на лабораторных животных и клеточных культурах (проф. П.Г. Дерябин (рис. 1.1.48)), что уже используется для скрининга противовирусных препаратов. Эта разработка открывает широкие перспективы для получения вакцины против гепатита С.

Созданный на базе Института вирусологии Центр экологии возбудителей редких и особо опасных заболеваний возглавил методическую и научно-организационную работу по изучению неизвестных и возвращающихся инфекций. В процессе совместных усилий учёных и практиков рождались кадры, готовились инструкции и методические указания, а самое главное, активно работала система мониторинга по выявлению новых возбудителей и вызываемых ими инфекций, по анализу необычных эпидемических ситуаций. Была разработана теоретическая база проведения мониторинга в различных экосистемах с использованием методов молекулярной экологии и эпидемиологии. Методологический подход предусматривал зондирование территорий со сбором полевых материалов на всей территории Северной Евразии. Таким образом обследована территория свыше 15 млн км^2. Реализовано 12 зондов, которые проходили через ландшафтные пояса Арктики, тундры, тайги, лиственных лесов, степей, пустынь в пределах 18 физико-географических стран с уникальными экосистемами. Изолировано около 90 вирусов, из которых 24 оказались новыми для науки. Установлена этиологическая роль выделенных вирусов в патологии человека, описаны неизвестные ранее инфекции (иссык-кульская, долины Сырдарьи, Карши, Тамды, карельская лихорадки). Определена потенциальная опасность возникновения эпидситуаций в разных ландшафтных поясах. Сделан прогноз ареала в мире некоторых открытых нами инфекций. Показано серьёзное значение заболеваемости населения в зонах тундры, тайги, лиственных лесов передаваемых комарами вирусов комплекса калифорнийского энцефалита. Летние гриппоподобные заболевания, менингиты, менингоэнцефалиты этиологически связаны с этой группой вирусов. Высокому риску заражения подвергаются нефтяники, газовщики, шахтёры и другие добытчики основных богатств страны. На основе этих исследований опубликован Атлас распространения возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации. Семь сотрудников института за проведение этой работы удостоены Государственной премии Российской Федерации в области науки и техники: академик АМН СССР Д.К. Львов (см. рис. 1.46), проф. Г.А. Галегов (см. рис. 1.47), проф. П.Г. Де-

Сотрудники Института вирусологии им. Д.И. Ивановского — лауреаты Государственной премии Российской Федерации

Рис. 1.1.46.
Президент Российской Федерации В.В. Путин вручил Государственную премию Российской Федерации академику АМН СССР Д.К. Львову (р. 1931)

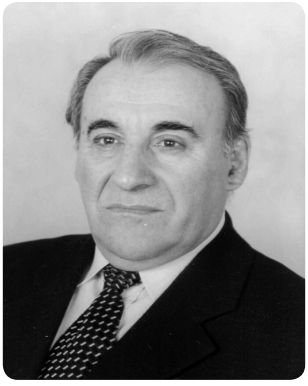


Рис. 1.1.47.
Георгий Артемьевич Галегов (р. 1931)

Рис. 1.1.48.
Пётр Григорьевич Дерябин (р. 1947)

Рис. 1.1.49.
Софья Яновна Гайдамович (1921–2003)

Рис. 1.1.50.
Сергей Минович Клименко (р. 1929)

Рис. 1.1.51.
Валентин Львович Громашевский (1934–2010)

Рис. 1.1.52.
Александр Михайлович Бутенко (р. 1940)

Рис. 1.1.53.
Сергей Дмитриевич Львов (р. 1962)

Рис. 1.1.54.
Людмила Васильевна Колобухина (р. 1951)

рябин (см. рис. 1.48), проф. С.Я. Гайдамович (рис. 1.1.49), академик АМН СССР С.М. Клименко (рис. 1.1.50), проф. В.Л. Громашевский (рис. 1.1.51), проф. А.М. Бутенко (рис. 1.1.52), проф. С.Д. Львов (рис. 1.1.53), проф. Л.В. Колобухина (рис. 1.1.54).

Учитывая постоянную угрозу возникновения новых пандемических вирусов гриппа, проводится мониторинг циркуляции вирусов гриппа среди людей и в природных экосистемах в ключевых точках Северной Евразии. Из природных источников изолированы штаммы вируса гриппа А 16 из 17 известных типов гемагглютинина. Возможно, именно они послужат исходным материалом для формирования новых пандемических вирусов, которые могут появиться в любое время. Мы выделили от диких птиц и вирусы высоковирулентного гриппа А (H5N1), вызвавшие панику сначала в странах Юго-Восточной Азии, а затем и во всём мире. Низковирулентные предшественники этого вируса были выявлены нами в природных биоценозах задолго до начала указанной эпизоотии. Мы прогнозировали (и наш прогноз сбылся), что с перелётными птицами вирус будет занесён на юг Китая и в другие страны этого региона, где в результате генетического дрейфа и множественных реассортаций сможет приобрести высоковирулентный фенотип. А предупреждён — значит вооружён. Были подготовлены экспертные тест-системы для диагностики, изоляции и идентификации вируса, секвенирования вирусного генома. Проведена апробация антивирусной активности доступных препаратов. Изучена эволюция вируса [25].

После возникновения нового пандемического вируса гриппа А (H1N1) pdm09 «свиного» происхождения была организована комплексная работа с участием клиницистов, вирусологов, молекулярных генетиков, биохимиков. В результате изучения эволюции вируса в 2009–2011 гг., в частности, расшифрован механизм формирования мутантов, вызывающих летальную первичную вирусную пневмонию [8, 11].

Институт немедленно включился в исследования в связи с резким обострением в последние годы эпидемической ситуации на юге России за счёт вирусов ККГЛ и ВЗН. Показано, что свежие эпидемические штаммы ККГЛ генетически не отличаются от штаммов, выделенных в этом же регионе 40 лет назад, что говорит об отсутствии связи между возникновением эпидемии ККГЛ на юге России с изменением генетических свойств вирусной популяции [24].

Филогенетический анализ полноразмерных геномов эпидемических штаммов ВЗН показал, что отечественные эпидемические штаммы очень близки к эпидемическим штаммам, выделенным в Америке, но генетически существенно отличаются от штаммов, изолированных у нас в этом же регионе 20–30 лет назад, когда не было эпидемии. Таким образом, эпидемическая ситуация последних лет на юге России, возможно, обусловлена изменением генетических свойств вирусной популяции. Обнаружены 4 генотипа ВЗН, причём 4-й генотип является уникальным для юга европейской части России. Также изучены основные параметры экологии и эпидемиологии возбудителя. Выявлен эпицентр эпидемии. Он находится в среднем поясе дельты Волги. Именно здесь наиболее высока заражаемость людей, домашних и диких животных. Разработаны диагностические тест-системы для определения антител и антигена, а также для детекции вирусной РНК всех четырёх генотипов.

Как видно из рассмотренного ранее, приоритетной целью исследований является изучение эволюции вирусов, способных вызывать чрезвычайные эпидемические ситуации, создающие угрозу безопасности страны. Для решения поставленных задач используется широкий спектр методов: 1) клинико-эпидемиологические и зоолого-паразитологические — при работе по сбору полевого материала в эпицентре эпидемии; 2) вирусологические и серологические — для диагностики, изоляции и идентификации вирусных штаммов; 3) молекулярно-генетические (полимеразная цепная реакция — ПЦР, микрочипы) — для детекции вирусных нуклеиновых кислот; 4) секвенирование вирусных геномов — для филогенетического анализа [1]. Результаты используются для конструирования современных диагностических тест-систем, разработки и апробации противовирусных препаратов, отбора кандидатов в вакцинные штаммы. Сотруд-

ники Института вирусологии, в совершенстве владеющие этими методами, составляют уникальный коллектив, способный решать возникающие задачи в первую очередь по проблеме новых и возвращающихся вирусных инфекций, приоритетных в обеспечении биобезопасности страны [7].

Институт активно сотрудничает с научно-исследовательскими центрами в стране: РАН (Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта, Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова, Тихоокеанский институт биоорганической химии и др.), РАМН (Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова, Институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Исследовательский институт истории медицины и др.), РАСХН (Институт ветеринарной вирусологии и микробиологии), Минздрава (Институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Институт гриппа и др.), Роспотребнадзора (ЦНИИ эпидемиологии, ГНЦ ВБ «Вектор» и др.), Россельхознадзора (ВНИИ защиты животных и др.), а также с рядом исследовательских центров в США, ФРГ, Японии, Швеции и других стран.

В основу сложившейся к настоящему времени системы изучения инфекционной патологии положен этиологический принцип: вызывающие её возбудители изучаются тремя науками — бактериологией, вирусологией и микологией, объединёнными в общее понятие «микробиология» (рис. 1.1.55). Международное сообщество исследователей в области инфекционной патологии объединяется Международным союзом микробиологических обществ (IUMS — International Union of Microbiology Societies), конгрессы которого проводятся 1 раз в 3 года. Вирусологическая часть этих конгрессов является наиболее активной и многочисленной. Последний конгресс состоялся в 2011 г. в Саппоро (Япония), следующий запланирован в 2014 г. в Монреале (Канада).

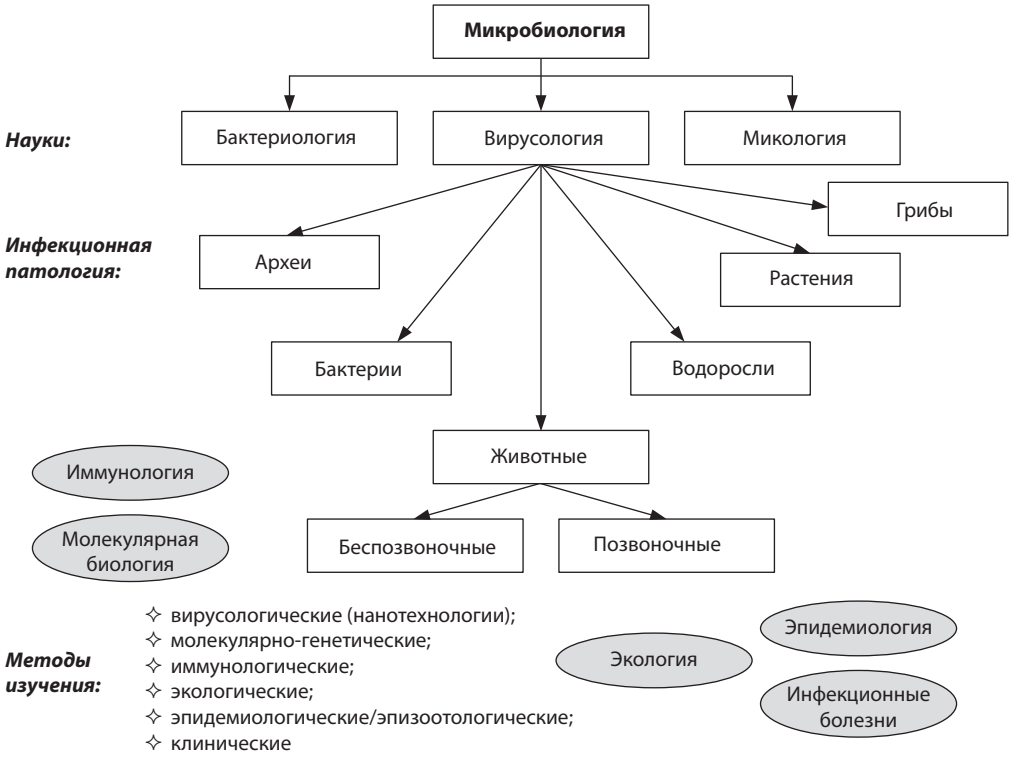


Рис. 1.1.55. Науки, изучающие инфекционную патологию

В октябре 2012 г. в Московском центральном доме учёных РАН в рамках Научного совета по вирусологии при Президиуме РАМН прошла научная конференция, посвящённая 120-й годовщине открытия вирусов великим русским учёным Д.И. Ивановским «Рождение и развитие вирусологии — история изучения новых и возвращающихся вирусных инфекций». В докладах ведущих отечественных вирусологов были изложены некоторые итоги и намечены перспективы фундаментальных и прикладных исследований по основным проблемам вирусологии. К этому событию был приурочен выпуск издания (Вопросы вирусологии. — 2012. — Приложение 1. — 198 с.), содержащего научные обзоры участников конференции под редакцией академика РАМН Д.К. Львова и члена-корреспондента РАМН Л.В. Урываева. В обзорах изложены основные достижения вирусологов по девяти основным проблемам.

Новые и возвращающиеся вирусные инфекции

- Львов Д.К. Рождение и развитие вирусологии — история изучения новых и возвращающихся вирусных инфекций (С. 5–20).
- Жданов В.М., Львов Д.К., Забережный А.Д. Место вирусов в биосфере (С. 21–32).
- Алипер Т.И., Забережный А.Д., Гребенникова Т.В. Африканская чума свиней в Российской Федерации (С. 127–136).

Вакцинопрофилактика

- Зверев В.В., Юминова Н.В. Вакцинопрофилактика вирусных инфекций от Э. Дженнера до настоящего времени (С. 33–42).
- Медуницын Н.В., Миронов А.Н. Вакцины. Новые способы повышения эффективности и безопасности вакцинации (С. 43–51).

Противовирусные препараты

- Ершов Ф.И. Современный арсенал антивирусных препаратов (С. 169–179).
- Галегов Г.А., Андронова В.Л., Колобухина Л.В., Львов Н.Д. Специфическая лекарственная терапия распространённых и социально значимых вирусных инфекций человека (С. 180–189).

Грипп

- Киселёв О.И., Львов Д.К. На пути предсказательного конструирования пандемических вирусов гриппа типа А (С. 137–147).
- Каверин Н.В., Руднева И.А., Тимофеева Т.А., Игнатьева А.В. Антигенная структура гемагглютинина вируса гриппа А (С. 148–158).
- Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю., Прошина Е.С., Кириллов И.М., Кружкова И.С., Богданова В.С., Меркулова Л.Н., Федякина И.Т., Самохвалов Е.И., Вартанян Р.В., Бурцева Е.И., Лаврищева В.В., Аристова В.А., Маркова Н.В., Базарова М.В., Бойцов П.В., Маликов В.Е., Келли Е.И., Арсеньева Т.В., Амброси О.Е., Авдеев С.Н., Суточникова О.А., Малышев Н.А., Чучалин А.Г., Львов Д.К. Клинико-патогенетические особенности и оптимизация противовирусной терапии пандемического гриппа А (H1N1) pdm09 (С. 189–198).
- Щелканов М.Ю., Львов Д.К. Новый субтип вируса гриппа А от летучих мышей и новые задачи эколого-вирусологического мониторинга pdm09 (С. 159–168).

Полиомиелит

- Дроздов С.Г., Иванова О.Е. Полиомиелит (С. 76–90).

Парентеральные гепатиты

- Дерябин Н.Г. Гепатит С: современное состояние и перспективы (С. 91–103).

ВИЧ, СПИД:

- Урываев Л.В., Бобкова М.Р., Лаповок И.А. ВИЧ-инфекция — вызов человечеству. Есть ли шансы победить? (С. 104–126).

Клещевой энцефалит

- Погодина В.В., Карань Л.С., Левина Л.С., Колясникова Н.М., Герасимов С.Г., Маленко Г.В. 75-летие открытия вируса клещевого энцефалита. Сравнение ранних изолятов (1937–1945) и современных штаммов возбудителя (С. 66–75).

Литература

1. *Жданов В.М., Львов Д.К.* Эволюция возбудителей инфекционных болезней. — М.: Медицина, 1984. — 268 с.
2. *Жуковский А.М.* Вместо введения. Д.И. Ивановский — основоположник учения о вирусах: В 2 т. // В кн.: Общая и частная вирусология / Ред. В.М. Жданов, С.Я. Гайдамович. — М.: Медицина, 1982. — Т. 1. — С. 5–10.
3. *Зверев В.В., Юминова Н.В., Контаров Н.А. и др.* Проблемы кори, эпидемического паротита, крас-

нухи в Российской Федерации и мире // В сб.: Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций / Ред. Д.К. Львов, Л.В. Урываев. — М.: НИЦ, 2011. — С. 31–49.
4. *Ивановский Д.И.* О двух болезнях табака. Табачная пепелица, мозаичная болезнь // Сельское хозяйство и лесоводство. — 1892. — Т. CCIXX. — С. 104–121.
5. *Ивановский Д.И.* Мозаичная болезнь табака // Тр. Варшав. ун-та. — 1892. — Т. 6. — С. 49–72.
6. *Львов Д.К.* Популяционные взаимодействия в биологической системе: вирус гриппа А — дикие и домашние животные — человек; причины и последствия проникновения на территорию России высокопатогенного вируса гриппа A/H5N1 // Журн. микроб. эпидем. иммунобиол. — 2006. — № 3. — С. 96–100.
7. *Львов Д.К.* Эволюция возбудителей новых и возвращающихся вирусных инфекций в Северной Евразии — глобальные последствия // В сб.: Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций / Ред.: Д.К. Львов, Л.В. Урываев. — М.: НИЦ, 2011. — С. 5–16.
8. *Львов Д.К.* Грипп и другие новые и возвращающиеся инфекции Северной Евразии: глобальные последствия // Фед. справ. здравоохр. России. — 2010. — Вып. 11. — С. 209–219.
9. *Львов Д.К., Дерябин П.Г., Аристова В.А. и др.* Атлас распространения возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации — М.: НПЦ ТМГ МЗ РФ, 2001. — 193 с.
10. *Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я.* Арбовирусы и арбовирусные инфекции. — М.: Медицина, 1989. — 336 с.
11. *Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Бовин Н.В. и др.* Корреляция между рецепторной специфичностью штаммов пандемического вируса гриппа А (H1N1) pdm09, изолированных в 2009–2011 гг., структурой рецепторсвязывающего сайта и вероятностью развития летальной первичной вирусной пневмонии // Вопр. вирусол. — 2012. — Т. 57. — № 1. — С. 14–20.
12. *Сертификация* ликвидации полиомиелита / Матер. XV совещ. Европ. рег. комиссии по сертификации (Копенгаген; 19–21 июня 2002 г.). — Копенгаген, 2002. — 146 с.
13. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В. и др.* Вирусные болезни животных. — М.: ВНИиТИБП, 1998. — 928 с.
14. *Чумаков М.П., Ворошилова М.К., Дроздов С.Г. и др.* Некоторые итоги работ по массовой иммунизации населения Советского Союза против полиомиелита живой вакциной из штаммов Альберта Сэбина // В сб.: Полиомиелитная пероральная живая вакцина. — М.: МЗ СССР, 1961. — С. 12–26.
15. *Щелкунов М.Ю.* Полная кодирующая последовательность генома вируса натуральной оспы // Докл. АН СССР. — 1991. — Т. 321. — № 2. — С. 402–406.
16. *Beijerinck M.W.* Über ein contagiun vivum fluidum als Ursache der Fleckenkrankheit der Tabaksblätter // Verhandelungen Koninkl. Akademie van Wetenschappen, Amsterdam. — 1898. — Pt. 11. — Sect. D. — № 6. — S. 3–21.
17. *Beijerinck M.W.* Bemerkungen zu dem Aufsatz von Herrn Ivanovsky über die Mosaikkrankheit der Tabakpflanze // Centarlblatt fur Bakteriologie und Parasiten Kunde. 11 Abteilung. — 1899. — Pt. 28. — P. 127–131.
18. *Fenner F., Henderson D.A., Arita I. et al.* Smallpox and its eradication. — Geneva: WHO, 1980. — 460 s.
19. *Ivanovsky D.I.* Über die Mosaikkranicheit der Tabakpflanze // Bulletin d'Academie Imperial des Sciences, St. Petersburg. VII Serie. — 1899. — V. 37. — № 7. — S. 67–70.
20. *Levine A.J., Lustig A., Lvov D.K.* Foreword: 100years of Virology // In: Encyclopedia of Virology / Eds. R.G. Webster, A. Granoff. — 1994. — London: Academic Press Lim. — V. 1. — P. 1–3.
21. *Loeffler F., Frosch P.* Summarischer bericht über die Ergebnisse der Untersuchungen der Kommission zur Erforschung der mau und Klauenseuche bei dem Institute fur Infektionskrankheiten in Berlin // Zentralbl Bakt. Parasit. Infekt. — 1897. — Abt. 1. — Pt. 22. — P. 257–259.
22. *Lustig A., Levinea J.* One hundred years of Virology // J. Virol. — 1992. — V. 66. — № 8. — P. 4629–4631.
23. *Lvov D.K.* Century of Virology // In: Concepts in Virology: from Ivanovsky to the present / Eds. B.W.J. Mahy, D.K. Lvov. — 1993. — Switzerland: Harwood Academic Publishers GmbH. — Part 1. Historical reports. — P. 3–13.
24. *Lvov D.K., Butenko A.M., Gromashevsky V.L. et al.* West Nile and other zoonotic viruses as examples of emerging-reemerging situations in Russia // Arch. Virol. — 2004. — Suppl. 18. — P. 85–96.
25. *Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Prilipov A.G., et al.* Evolution of HPAI H5N1 virus in Natural ecosystems of Northern Eurasia (2005–2008) // Avian Diseases. — 2010. — V. 54. — P. 483–495.
26. *Mayer A.* Die Mosaikrankheit der Tabakspflanze // Landivertschaftlichen Versuchs-Stationen. — 1886. — Pt. 32. — P. 451–567.
27. *Reed W., Carroll J., Agramonte A., Lazear J.* Expedition report // In: USA Senate Documents. — 1901. — V. 66. — P. 156–172.
28. *Reed W., Carroll J.* The etiology of yellow fever // Amer. Med. — 1902. — V. 3. — P. 301–305.

29. Stanley W. Some chemical, medical and philosophical aspects of viruses // Science. — 1941. — V. 93. — P. 143–145.
30. *Stanly W.* Soviet studies of viruses // Science. — 1944. — V. 99. — P. 137–139.

1.1.2. Место вирусов в биосфере

(Жданов В.М., Львов Д.К., Забережный А.Д.)

Вирусы (царство *Virae*) являются облигатными внутриклеточными паразитами, широко распространёнными среди царств позвоночных и беспозвоночных животных, растений, простейших, грибов, водорослей, бактерий, архей [28, 29]. У вирусов нет обмена веществ, поступление энергии происходит за счёт обмена веществ клетки-хозяина. Несмотря на мелкие размеры (20–400 нм), вирусы считаются полноценными организмами [1, 2, 8, 13, 17, 21, 28], обладая наследственностью в процессе воспроизведения себе подобных, изменчивостью (генетической и фенотипической) и подвергаясь в ходе эволюции естественному отбору. Изменчивость достигается за счёт генных мутаций, в результате рекомбинации, генетической реассортации, под влиянием среды обитания и во взаимодействии с организмом хозяина, другими вирусами [1, 3, 7, 13]. Все известные вирусы имеют нуклеиновые кислоты, кодирующие информацию о вирусных белках, а также определяющие стратегию репликации. Генетический код для бактерий, грибов, простейших животных, растений и вирусов является универсальным [3, 4]. Выявлено большое значение дефектных вирусных частиц в формировании вирусной инфекции, развитии персистенции и других процессах, способствующих сохранению вирусных популяций в природе [5, 6].

Сомнения в трактовке вирусов как организмов возникли в процессе изучения умеренных фагов, онкогенных РНК-содержащих вирусов, у которых цикл репликации включает синтез комплементарной двуцепочечной ДНК (дцДНК) на матрице их геномной РНК и интеграцию ДНК-копии в хромосомы заражённых клеток, в связи с чем вирусный геном становится как бы частью клеточного генома — провирусом. Более того, у рода онковирусов образование ДНК-транскрипта не требуется, поскольку клетки, включая зародышевые, содержат подобные участки онковирусной ДНК — эндогенные онковирусы. Ещё больше концепцию «вирус—организм», казалось, подрывает рассмотрение вирусов-сателлитов (например, аденосателлиты с геномом в форме одноцепочечной ДНК (оцДНК) длиной 4–5 тыс. нуклеотидных оснований (н.о.), не способных репродуцироваться без вирусов-помощников — аденовирусов или герпесвирусов) и вироидов [12]. Однако к 90-м годам прошлого столетия окончательно сформировалась [17] и была официально принята Международным комитетом по таксономии вирусов [21, 28, 29, 30] концепция «вирус—организм» и универсальная система таксономии вирусов [30].

Вирусы лежат на границе «живого» и «неживого», являясь внеклеточными формами жизни, способными проникать в живые клетки и размножаться только внутри них. Собрать инфекционный вирус «в пробирке» методом обратной генетики (см. пар. 2.2.2.4) не составляет труда. Если вирусы — форма жизни, то их создание — Акт Творения (*Creatio ex Nihilo*, *Productio totius substantia ex nihilo sui et subjecti*), Творение «из ничего», т.е. Акт Божественной Воли. Вирусы обладают сложными программами, позволяющими манипулировать поведением клеток организмов, населяющих биосферу, мгновенно перестраивать поведение вирусных популяций для преодоления неблагоприятных внешних воздействий, в том числе возникающих и при нашем участии. Поэтому когда мы боремся с вирусами вакцинами и этиотропными препаратами, они оказываются на шаг впереди.

Являясь организмами, вирусы подчиняются всем законам экологии [1, 3, 5, 7], в частности популяционной генетики [6]. Вирусам свойственен определённый круг хозяев, узкий в одних случаях (например, асфарвирусы, коронавирусы) и очень широкий в других (например, вирусы гриппа А, большинство арбовирусов). Таким образом, каждый вирус занимает оп-

ределённую экологическую нишу. Эволюция вирусов происходит чрезвычайно быстрыми темпами, на порядки выше по сравнению с другими организмами. Существенные изменения в геноме могут происходить молниеносно в случае появления реассортантов у вирусов с сегментированным геномом (как это происходит у вируса гриппа А). На основании проведённых уникальных фундаментальных исследований свойств вирусов последние выделены в самостоятельное царство *Virae*, отличающееся от других царств — животных (*Animalia*), растений (*Plantae*), простейших (*Protista*), бактерий (*Monera*), грибов (*Fungi*) [2, 3, 5, 29].

Вирусный геном в большинстве случаев (но не всегда) заключён в футляр из белковых молекул — капсид, а у более сложных вирусов имеется также внешняя оболочка — суперкапсид, состоящая из белков и липидов. В отличие от всех других организмов, генетический аппарат которых — это дцДНК, у вирусов он может быть представлен как ДНК, так и РНК в однонитевой или двунитевой, линейной или циркулярной, монопартитной или фрагментарной форме. Однако всё это разнообразие генетического аппарата вирусов лишь подчеркивает единство органического мира на Земле, поскольку у всех ДНК-содержащих организмов генетическая информация реализуется через комплементарную ей РНК, а у РНК-содержащих вирусов существует сходный процесс (синтез комплементарных копий на матрице вирионной геномной РНК — вгРНК), или вгРНК совмещает обе функции хранения и передачи генетической информации. Таким образом, генетический код тождественен для всего органического мира, включая вирусы [5]. У всех организмов имеются ДНК и три вида РНК: информационная, или матричная (мРНК), рибосомальная (рРНК) и транспортная (тРНК). Вместе с тем тип нуклеиновой кислоты вирусного генома сам по себе не даёт полного представления о стратегии его репликации, поскольку, например, РНК-содержащие ретровирусы (*Retroviridae*) проходят в инфицированной клетке стадию обратной транскрипции, в процессе которой на вирионной РНК-матрице синтезируется двуцепочечная провирусная ДНК, служащая матрицей для последующего синтеза мРНК. Это не позволяет полностью использовать критерий наличия только одной, находящейся в вирионах нуклеиновой кислоты для определения природы вируса [3].

Общим признаком для вирусов является отсутствие у них белоксинтезирующих рибосомных систем. Геном вируса после проникновения в чувствительную клетку программирует синтезы вирусных белков и генома, угнетая в той или иной степени деятельность генома инфицированной клетки. Таким образом, вирусы относятся к неклеточным формам жизни, являясь автономными генетическими, способными к эволюции структурами [3, 5]. Также нет резких границ между вирусами и плазмидами — небольшими (с молекулярной массой менее 10^7 Да), циркулярными, реже линейными молекулами ДНК, часто обнаруживаемыми в бактериальных клетках, в свободном виде в цитоплазме или интегрированными в геном клетки-носителя [16]. К вирусам примыкают поражающие растения вироиды — небольшие, с молекулярной массой 120–160 кДа, циркулярные суперспирализованные молекулы РНК. При их размножении в заражённых контактным путём клетках возникает патологический процесс, типичный для вирусных инфекций [12]. Вместе с вирусными инфекциями позвоночных принято рассматривать группу спонгиформных энцефалопатий, вызываемых прионами [15, 27].

Относительно происхождения вирусов существуют три основные гипотезы: 1) вирусы — потомки бактерий или других одноклеточных организмов, появившиеся в результате дегенеративной эволюции; 2) вирусы — потомки древних доклеточных форм жизни, перешедшие к паразитическому способу существования; 3) вирусы — дериваты клеточных генетических автономных структур, сохранившие зависимость от клеток. Более подробно эволюция вируса рассматривается в монографиях [3, 5].

В природе существует в широких масштабах обмен готовыми блоками генетической информации, в том числе у эволюционно далёких вирусов. В результате такого обмена могут быстро и скачкообразно изменяться наследственные

свойства. Новые генетические качества возникают в результате сочетания собственных и интегрированных генов. Увеличение генома за счёт неработающих генов может вести к образованию новых генов. В обеспечении этих процессов предполагается существенная роль вирусов и плазмид [31]. Таким образом, вирусы являются важными факторами эволюции органического мира [2, 5]. Разные семейства вирусов неравномерно распределены в органическом мире (табл. 1.1.1), но в целом распространены среди всех представителей биосферы [30]. Часто известен их вред как возбудителей болезней. Значительно меньше сведений об их роли в переносе генетической информации. Но возможности вирусов значительно выше. Известно о роли умеренных фагов, содержащих гены токсинов, дифтерии, столбняка, ботулизма в выработке их этими бактериями, у которых эти гены отсутствуют. Устойчивость бактерий к антибиотикам, определяемая активностью разрушающих или модифицирующих антибиотик ферментов, закодирована в плазмидах (если их расценивать в качестве вирусов), способных передаваться от бактерий к бактериям. Онкогенные РНК-содержащие вирусы участвуют в клеточной дифференциации и регенерации [2]. Поражая разных представителей органического мира, вирусы способны преодолевать не только видовые, но и барьеры растительного и животного царств, например передаваемые насекомыми вирусы раневых опухолей растений, являясь факторами генетического обмена в биосфере и эволюции органического мира на Земле [5]. Вирусы — это закономерные продукты живой материи, участвующие в её эволюции от древнейших примитивных клеточных форм до высших растений и животных, включая человека.

Надцарство *прокариотов* (ядерный материал сконцентрирован в центральной части клетки, но не отделен от периферической части, нет ядерной оболочки, единичная кольцевидная молекула ДНК, нет хромосомных белков, аппарата митоза и мейоза, ядрышковых организаторов, в ДНК нет повторяющихся последовательностей) *включает царство архей* (ранее архебактерии, впервые описанные в 1977 г.) (липиды состоят из соединений глицерина и терпенов, мембраны монослойные липидные, клеточная стенка построена из псевдомуреина или из гликопротеидов, или из кислых полисахаридов, ДНК-зависимая РНК-полимераза состоит из 9–11 субъединиц, в тРНК нет риботимидина) [23] и *бактерий* грамположительных, грамотрицательных, сине-зелёных (липиды представлены триглицеридами, мембраны двуслойные липопротеидные, клеточная стенка из муреина, ДНК-зависимая РНК-полимераза состоит из 4 субъединиц и инициирующего фактора, в тРНК присутствует риботимидин).

Надцарство *эукариотов* (ядро отделено от протоплазмы, есть ядерная оболочка, линейная ДНК вместе с хромосомными белками образует комплекс нуклеопротеидов, есть митоз и мейоз, репликация ДНК начинается с многих точек) *включает царства грибов, животных* с подцарствами *простейших, многоклеточных беспозвоночных и позвоночных*, а также *растений*. Среди животных известны около 1,5 млн видов, а среди представителей других царств органического мира — около 0,5 млн. Связь ДНК-содержащих вирусов, в том числе с представителями царства архей, возникших более 3 млрд лет назад, возможно свидетельствует об их древнем происхождении. Позже появились бактерии (около 1 млрд лет назад), давшие впоследствии царства грибов, простейших и ещё позже — животных и растений. С последними двумя царствами особенно тесно связаны РНК-содержащие вирусы, хотя нельзя исключить, что на большое число выделенных вирусов влияла интенсивность работы вирусологов с представителями животных и растений. Во всяком случае, табл. 1.1.1 свидетельствует об убиквитарности (встречаемости повсюду) распространения вирусов в биосфере, причём представители некоторых семейств способны поражать клетки хозяев, относящиеся к 2–3 различным царствам: архей и бактерий, грибов, позвоночных и беспозвоночных животных. Это свидетельствует о высокой экологической пластичности вирусов.

Вирусы существуют везде, где есть жизнь. Они поддерживают экологическое и геохимическое равновесие, влияя на численность

Таблица 1.1.1

Распространение вирусов в биосфере

Геном	Отряд	Семейство	Подсемейство	Род	Хозяева (царство)							
					прокариоты		эукариоты					
											Животные	
					археи (*Archaea*)	бактерии (*Bacteria*)	простейшие (*Protozoa*)	водоросли (*Aglae*)	грибы (*Fungi*)	растения (*Plantae*)	беспозвоночные (*Invertebrata*)	позвоночные (*Vertebrata*)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	Caudovirales	*Myoviridae*		*T4-like viruses*	–	+	–	–	–	–	–	–
				P1-like viruses	–	+	–	–	–	–	–	–
				P2-like viruses	–	+	–	–	–	–	–	–
				Mu-like viruses	–	+	–	–	–	–	–	–
				SPO-1-like viruses	–	+	–	–	–	–	–	–
				PhiH-like viruses	+	–	–	–	–	–	–	–
				PhiKZ-like viruses	–	+	–	–	–	–	–	–
				I3-like viruses	–	+	–	–	–	–	–	–
		Podoviridae	*Autographivirinae*	*PhiKMV-like viruses*	–	+	–	–	–	–	–	–
				SP6-like viruses	–	+	–	–	–	–	–	–
				T7-like viruses	–	+	–	–	–	–	–	–
			Picovirinae	*AHJD-like viruses*	–	+	–	–	–	–	–	–
				Phi29-like viruses	–	+	–	–	–	–	–	–
				BPP-1-like viruses	–	+	–	–	–	–	–	–
				Epsilon15-like viruses	–	+	–	–	–	–	–	–
				LUZ24-like viruses	–	+	–	–	–	–	–	–
				N4-like viruses	–	+	–	–	–	–	–	–
				P22-like viruses	–	+	–	–	–	–	–	–
				Phieco32-like viruses	–	+	–	–	–	–	–	–
		Siphoviridae		*Lambda-like viruses*	–	+	–	–	–	–	–	–
				T1-like viruses	–	+	–	–	–	–	–	–
				T5-like viruses	–	+	–	–	–	–	–	–
				L5-like viruses	–	+	–	–	–	–	–	–
				c2-like viruses	–	+	–	–	–	–	–	–
				PsiM1-like viruses	+	–	–	–	–	–	–	–
				PhiC31-like viruses	–	+	–	–	–	–	–	–
				N15-like viruses	–	+	–	–	–	–	–	–
				SPbeta-like viruses	–	+	–	–	–	–	–	–
	Herpesvirales	*Alloherpesviridae*		*Batrachovirus*	–	–	–	–	–	–	–	+
				Cyprinivirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Ictalurivirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Salmonivirus	–	–	–	–	–	–	–	+

Продолжение табл. ↳

Продолжение табл. 1.1.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
		*Herpesviridae**	*Alphaherpesvirinae*	*Iltovirus*	–	–	–	–	–	–	–	+
				Mardivirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Simplexvirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Varicellovirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
			Betaherpesvirinae	*Cytomegalovirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				Muromegalovirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Proboscivirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Roseolovirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
			Gammaherpesvirinae	*Lymphocryptovirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				Macavirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Percavirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Rhadinovirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
		Malacoherpesviridae		*Ostreavirus*	–	–	–	–	–	–	+	–
		*Adenoviridae**		*Mastadenovirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				Aviadenovirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Atadenovirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Siadenovirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Ichtadenovirus	–	–	–	–	–	–	–	+
		Ampullaviridae		*Ampullavirus*	+	–	–	–	–	–	–	–
		Ascoviridae		*Ascovirus*	–	–	–	–	–	–	+	–
		Asfarviridae		*Asfivirus*	–	–	–	–	–	–	+	+
		Baculoviridae		*Alphabaculovirus*	–	–	–	–	–	–	+	–
				Betabaculovirus	–	–	–	–	–	–	+	–
				Gammabaculovirus	–	–	–	–	–	–	+	–
				Deltabaculovirus	–	–	–	–	–	–	+	–
		Bicaudaviridae		*Bicaudavirus*	+	–	–	–	–	–	–	–
		Corticoviridae		*Corticovirus*	–	+	–	–	–	–	–	–
		Fuselloviridae		*Fusellovirus*	+	–	–	–	–	–	–	–
		Globuloviridae		*Globulovirus*	+	–	–	–	–	–	–	–
		Guttaviridae		*Guttavirus*	+	–	–	–	–	–	–	–
		Iridoviridae		*Iridovirus*	–	–	–	–	–	–	+	–
				Chloriridovirus	–	–	–	–	–	–	+	–
				Ranavirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Lymphocystivirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Megalocytivirus	–	–	–	–	–	–	–	+
		Lipothrixviridae		*Alphalipothrixvirius*	+	–	–	–	–	–	–	–
				Betalipothrixvirius	+	–	–	–	–	–	–	–
				Gammalipothrixvirius	+	–	–	–	–	–	–	–
				Deltalipothrixvirius	+	–	–	–	–	–	–	–
		Mimiviridae		*Mimivirus*	–	–	+	–	–	–	–	–
		Nimaviridae		*Whispovirus*	–	–	–	–	–	–	+	–

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
		*Papillomaviridae**		*Alphapapillomavirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Betapapillomavirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Gammapapillomavirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				Deltapapillomavirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Epsilonpapillomavirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Zetapapillomavirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Etapapillomavirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Thetapapillomavirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Iotapapillomavirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Kappapapillomavirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Lambdapapillomavirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Mupapapillomavirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Nupapapillomavirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				Xipapapillomavirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Omikronpapillomavirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Pipapapillomavirus	–	–	–	–	–	–	–	+
		Phycodnaviridae		*Chlorovirus*	–	–	–	+	–	–	–	–
				Coccolithovirus	–	–	–	+	–	–	–	–
				Prasinovirus	–	–	–	+	–	–	–	–
				Prymnesivirus	–	–	–	+	–	–	–	–
				Phaeovirus	–	–	–	+	–	–	–	–
				Raphidovirus	–	–	–	+	–	–	–	–
		Plasmaviridae		*Plasmavirus*		+						
		Polydnaviridae		*Bracovirus*							+	
				Ichnovirus							+	
		*Polyomaviridae**		*Polyomavirus**								+
		*Poxviridae**	*Chordopoxvirinae*	*Avipoxvirus*	–	–	–	–	–	–	–	+
				Capripoxvirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Cervidpoxvirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Leporipoxvirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Molluscipoxvirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Orthopoxvirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				Parapoxvirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Suipoxvirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Yatapoxvirus	–	–	–	–	–	–	–	+
			Entomopoxvirinae	*Alphaentomopoxvirus*	–	–	–	–	–	–	+	–
				Betaentomopoxvirus	–	–	–	–	–	–	+	–
				Gammaentomopoxvirus	–	–	–	–	–	–	+	–
		Rudiviridae		*Rudivirus*	+	–	–	–	–	–	–	–
		Tectoviridae		*Tectovirus*	–	+	–	–	–	–	–	–
		Неклассифицированные		*Rhizidiovirus*	–	–	+	–	–	–	–	–
				Salterprovirus	+	–	–	–	–	–	–	–
Всего		28 (5*)	7	115 (15*)	13	29	2	6	0	0	15	51

Продолжение табл. ↳

Продолжение табл. 1.1.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
оцДНК		*Anelloviridae**		*Alphatorquevirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Betatorquevirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Gammatorquevirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				Deltatorquevirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Epsilontorquevirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Zetatorquevirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Etatorquevirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Thetatorquevirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Iotatorquevirus	–	–	–	–	–	–	–	+
		Circoviridae		*Circovirus*	–	–	–	–	–	–	–	+
				Girovirus	–	–	–	–	–	–	–	+
		Geminiviridae		*Mastrevirus*	–	–	–	–	–	+	–	–
				Curtovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Topocuvirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Begomovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
		Inoviridae		*Inovirus*	–	+	–	–	–	–	–	–
				Plectrovirus	–	+	–	–	–	–	–	–
		Microviridae		*Microvirus*	–	+	–	–	–	–	–	–
			Gokushovirinae	*Chlamidiamicrovirus*	–	+	–	–	–	–	–	–
				Bdellomicrovirus	–	+	–	–	–	–	–	–
				Spiromicrovirus	–	+	–	–	–	–	–	–
		Nanoviridae		*Nanovirus*	–	–	–	–	–	+	–	–
				Babuvirus	–	–	–	–	–	+	–	–
		*Parvoviridae**	*Parvovirinae*	*Parvovirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Erythrovirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Dependovirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				Amdovirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Bocavirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
			Densovirinae	*Iteravirus*	–	–	–	–	–	–	+	–
				Brevidensovirus	–	–	–	–	–	–	+	–
				Densovirus	–	–	–	–	–	–	+	–
				Pefudensovirus	–	–	–	–	–	–	+	–
Всего		7 (2*)	3	32 (7*)	0	6	0	0	0	6	4	16
ДНК и РНК со стадией ОТ		*Caulimoviridae*		*Caulimovirus*	–	–	–	–	–	+	–	–
				Petuvirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Soymovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Cavemovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Badnavirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Tungrovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
		Hepadnoviridae		*Orthohepadnovirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				Avihepadnovirus	–	–	–	–	–	–	–	+

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
		Metaviridae		*Metavirus*	–	–	–	–	+	+	+	+
				Errantivirus	–	–	–	–	–	–	+	
				Semotivirus	–	–	–	–	–	–	+	+
		Pseudoviridae		*Pseudovirus*	–	–	–	–	+	+	–	–
				Hemivirus	–	–	–	+	+	–	+	–
				Sirevirus	–	–	–	–	–	+	–	–
		*Retroviridae**	*Orthoretrovirinae*	*Alpharetrovirus*	–	–	–	–	–	–	–	+
				Betaretrovirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Gammaretrovirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Deltaretrovirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				Epsilonretrovirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Lentivirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
			Spumaretroviridae	*Spumavirus*	–	–	–	–	–	–	–	+
Всего		5 (2*)	2	21 (3*)	0	0	0	1	3	9	4	11
дцРНК		*Birnaviridae*		*Aquabirnavirus*	–	–	–	–	–	–	+	+
				Avibirnavirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Blosnavirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Entomobirnavirus	–	–	–	–	–	–	+	–
		Chrysoviridae		*Chrysovirus*	–	–	–	–	+	–	–	–
		Cystoviridae		*Cystovirus*	–	+	–	–			–	–
		Endornaviridae		*Endornavirus*	–	–		+	+	+	–	–
		Partitiviridae		*Partitivirus*	–	–	–	–	+	–	–	–
				Alphacryptovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Betacryptovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Cryspovirus	–	–	+	–	–	–	–	–
		*Picobirnaviridae**		*Picobirnavirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
		*Reoviridae**	*Spinareovirinae*	*Orthoreovirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				Aquareovirus	–	–	–	–	–	–	+	+
				Oryzavirus	–	–	–	–	–	+	+	–
				Fijivirus	–	–	–	–	–	+	+	–
				Mycoreovirus	–	–	–	–	+	–	–	–
				Cypovirus	–	–	–	–	–	–	+	–
				Idnoreovirus	–	–	–	–	–	–	+	–
				Dinovernavirus	–	–	–	–	–	–	+	–
				*Coltivirus**	–	–	–	–	–	–	+	+
			Sedoreovirinae	*Orbivirus**	–	–	–	–	–	–	+	+
				*Rotavirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Seadornavirus**	–	–	–	–	–	–	+	+
				Phytoreovirus	–	–	–	–	–	+	+	–
				Cardoreovirus	–	–	–	–	–	–	+	–
				Mimoreovirus	–	–	+	–	–	–	–	–

Продолжение табл. ↳

Продолжение табл. 1.1.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
		Totiviridae		*Totivirus*	–	–	–	–	+	–	–	–
				Victorivirus	–	–	–	–	+	–	–	–
				Giardiavirus	–	–	+	–	–	–	–	–
				Leishmaniavirus	–	–	+	–	–	–	–	–
Всего		8 (2*)	2	31 (6*)	0	1	4	1	6	6	13	10
оцРНК⁻	*Mononegavirales*	*Bornaviridae*		*Bornavirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
		*Filoviridae**		*Marburgvirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Ebolavirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
		*Paramyxoviridae**	*Paramyxovirinae*	*Rubulavirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				Avulavirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Respirovirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Henipavirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Morbillivirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
			Pneumovirinae	*Pneumovirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Metapneumovirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
		*Rhabdoviridae**		*Vesiculovirus*	–	–	–	–	–	–	+	+
				*Lyssavirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				Ephemerovirus	–	–	–	–	–	–	+	+
				Novirhabdovirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Cytorhabdovirus	–	–	–	–	–	+	+	–
				Nucleorhabdovirus	–	–	–	–	–	+	+	–
		*Arenaviridae**		*Arenavirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
		*Bunyaviridae**		*Orthobunyavirus**	–	–	–	–	–	–	+	+
				*Hantavirus**	–	–	–	–	–	–	+	+
				*Nairovirus**	–	–	–	–	–	–	+	+
				*Phlebovirus**	–	–	–	–	–	–	+	+
				Tospovirus	–	–	–	–	–	+	+	–
		Ophioviridae		*Ophiovirus*	–	–	–	–	–	+	–	–
		*Orthomyxoviridae**		*Influenzavirus A**	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Influenzavirus B**	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Influenzavirus C**	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Thogotovirus**	–	–	–	–	–	–	+	+
				Isavirus	–	–	–	–	–	–	–	+
		Неклассифицированные		*Deltavirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				Emaravirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Tenuivirus	–	–	–	–	–	+	+	–
				Varicosavirus	–	–	–	–	–	+	–	–
Всего		8 (7*)	2	32 (20*)	0	0	0	0	0	7	11	25
оцРНК⁺	*Nidovirales*	*Arteriviridae*		*Arterivirus*	–	–	–	–	–	–	–	+
		*Coronaviridae**	*Coronavirinae*	*Alphacoronavirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Betacoronavirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				Gammacoronavirus	–	–	–	–	–	–	–	+

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
			Torovirinae	*Torovirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				Bafinivirus	–	–	–	–	–	–	–	+
		Roniviridae		*Okavirus*	–	–	–	–	–	–	+	–
	Picornavirales	*Dicistroviridae*		*Cripavirus*	–	–	–	–	–	–	+	–
				Aparavirus	–	–	–	–	–	–	+	–
		Iflaviridae		*Iflavirus*	–	–	–	–	–	–	+	–
		Marnaviridae		*Marnavirus*	–	–	–	+	–	–	–	–
		*Picornaviridae**		*Enterovirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Cardiovirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				Aphthovirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Hepatovirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Parechovirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				Erbovirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Kobuvirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				Teschovirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Sapelovirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Senacavirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Tremovirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				Avihepatovirus	–	–	–	–	–	–	–	+
		Secoviridae	*Comovirinae*	*Comovirus*	–	–	–	–	–	+	–	–
				Fabavirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Nepovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
			Неклассифицированные	*Cheravirus*	–	–	–	–	–	+	–	–
				Sadwavirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Torradovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Sequivirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Waikavirus	–	–	–	–	–	+	–	–
	Tymovirales	*Alphaflexiviridae*		*Allexivirus*	–	–	–	–	–	+	–	–
				Botrexvirus	–	–	–	–	+	–	–	–
				Lolavirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Mandarivirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Potexvirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Sclerodarnavirus	–	–	–	–	+	–	–	–
		Betaflexiviridae		*Capillovirus*	–	–	–	–	–	+	–	–
				Carlavirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Citrivirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Foveavirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Trichovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Vitivirus	–	–	–	–	–	+	–	–
		Gammaflexiviridae		*Mycoflexivirus*	–	–	–	–	+	–	–	–
		Tymoviridae		*Tymovirus*	–	–	–	–	–	+	–	–
				Marafivirus	–	–	–	–	–	+	+	–
				Maculavirus	–	–	–	–	–	+	–	–

Продолжение табл. ↳

Окончание табл. 1.1.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
		*Astroviridae**		*Avastrovirus*	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Mamastrovirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
		Barnaviridae		*Barnavirus*	–	–	–	–	+	–	–	–
		Bromoviridae		*Alfamovirus*	–	–	–	–	–	+	–	–
				Anulavirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Bromovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Cucumovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Ilarvirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Oleavirus	–	–	–	–	–	+	–	–
		*Caliciviridae**		*Vesivirus*	–	–	–	–	–	–	–	+
				Lagovirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Norovirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Sapovirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
				Nebovirus	–	–	–	–	–	–	–	+
		Closteroviridae		*Closterovirus*	–	–	–	–	–	+	–	–
				Ampelovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Crinivirus	–	–	–	–	–	+	–	–
		*Flaviviridae**		*Flavivirus**	–	–	–	–	–	–	+	+
				Pestivirus	–	–	–	–	–	–	–	+
				*Hepacivirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
		*Hepeviridae**		*Hepevirus**	–	–	–	–	–	–	–	+
		Hypoviridae		*Hypovirus*	–	–	–	–	+	–	–	–
		Leviviridae		*Levivirus*	–	+	–	–	–	–	–	–
				Allolevivirus	–	+	–	–	–	–	–	–
		Luteoviridae		*Luteovirus*	–	–	–	–	–	+	–	–
				Polerovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Enamovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
		Narnaviridae		*Narnavirus*	–	–	–	–	+	–	–	–
				Mitovirus	–	–	–	–	+	–	–	–
		Nodaviridae		*Alphanodavirus*	–	–	–	–	–	–	+	–
				Betanodavirus	–	–	–	–	–	–	–	+
		Potyviridae		*Potyvirus*	–	–	–	–	–	+	–	–
				Brambyvirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Ipomovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Macluravirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Rymovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Tritimovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Bymovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
		Tetraviridae		*Betatetravirus*	–	–	–	–	–	–	+	–
				Omegatetravirus	–	–	–	–	–	–	+	–
		*Togaviridae**		*Alphavirus**	–	–	–	–	–	–	+	+
				*Rubivirus**	–	–	–	–	–	–	–	+

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
		Tombusviridae		*Tombusvirus*	–	–	–	–	–	+	–	–
				Dianthovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Aureusvirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Avenavirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Carmovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Necrovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Panicovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Machlomovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
		Virgaviridae		*Furovirus*	–	–	–	–	–	+	–	–
				Hordeivirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Pecluvirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Pomovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Tobamovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Tobravirus	–	–	–	–	–	+	–	–
		Неклассифицированные		*Benyvirus*	–	–	–	–	–	+	–	–
				Cilevirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Idaeovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Ourmiavirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Polemovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Sobemovirus	–	–	–	–	–	+	–	–
				Umbravirus	–	–	–	–	–	+	–	–
Всего		29 (7*)	3	110 (16*)	0	2	0	1	7	61	10	32
	Вироиды	*Avsunviroidae*		*Avsunviroid*	–	–	–	–	–	+	–	–
				Pelamoviroid	–	–	–	–	–	+	–	–
				Elaviroid	–	–	–	–	–	+	–	–
		Pospiviroidae		*Pospiviroid*	–	–	–	–	–	+	–	–
				Hostuviroid	–	–	–	–	–	+	–	–
				Cocadviroid	–	–	–	–	–	+	–	–
				Apscaviroid	–	–	–	–	–	+	–	–
				Coleviroid	–	–	–	–	–	+	–	–
Итого		2		8	0	0	0	0	0	8	0	0
Всего		87 (25*)	19	349 (67*)	13	38	6	9	16	89	57	145

* Семейство или род включает вирусы, патогенные для человека.

популяций своих хозяев, являются резервуаром генетического разнообразия на Земле. На сегодняшний день известен 2321 вид вирусов, составляющих царство *Virae*. Из них классифицировано 2284 вида. Они образуют 349 родов, 19 подсемейств, 87 семейств и 6 отрядов. Ещё 37 видов вирусов остаются неклассифицированными [30]. Вероятно, они лягут в основу новых родов и семейств. Среди классифицированных вирусов не все семейства приписаны к отрядам, не все роды — к семействам. В таблице 1.1.1 указаны все известные отряды, семейства, подсемейства и роды вирусов. Таким образом, в табл. 1.1.1 представлены все основные таксоны, которые распространены среди царств органического мира (надцарств прокариотов и эукариотов). В табл. 1.1.2 показано распространение известных вирусов среди позвоночных.

Таблица 1.1.2

Распространение вирусов среди позвоночных (*Vertebrata*)

Вирусы			Хозяева (классы)																						
							Млекопитающие (отряды)																		
							Приматы			Хищные			Непарнокопытные		Парнокопытные										
Отряд	Семейство	Род	Рыбы	Земноводные (амфибии)	Пресмыкающиеся (рептилии)	Птицы	человек	обезьяны	Рукокрылые (летучие мыши)	собаки	кошки	другие	лошади	другие	свиньи	КРС*	овцы, козы	олени	другие	грызуны	зайцеобразные	насекомоядные	ластоногие	китообразные	другие
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Herpesvirales	*Alloherpesviridae*	*Batrachovirus*	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Cyprivirus	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Ictalurivirus	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Salmonivirus	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Herpesviridae	*Iltovirus*	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Mardivirus	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Simplexvirus	–	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	+	–	–	–	+
		Varicellovirus	–	–	–	–	+	+	–	+	+	–	+	–	+	+	+	+	–	–	–	–	–	+	–
		Cytomegalovirus	–	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Muromegalovirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–
		Proboscivirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+
		Roseolovirus	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Lymphocryptovirus	–	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Macavirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	–	+	–	–	–	–	–	–
		Percavirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Rhadinovirus	–	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	+	+	–	–	–	–
	Adenoviridae	*Mastadenovirus*	–	–	–	–	+	+	+	+	–	–	+	–	+	+	+	–	+	+	–	+	–	–	+
		Aviadenovirus	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Atadenovirus	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Siadenovirus	–	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Ichtadenovirus	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
	Asfarviridae	*Asfavirus*	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Iridoviridae	*Ranavirus*	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Lymphocystivirus	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Megalovirus	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Papillomaviridae	*Alphapapillomavirus*	–	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Betapapillomavirus	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Gammapapillomavirus	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Deltapapillomavirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–
		Epsilonpapillomavirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Zetapapillomavirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Etapapillomavirus	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Thetapapillomavirus	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Iotapapillomavirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–
		Kappapapillomavirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–
		Lambdapapillomavirus	–	–	–	–	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Mupapillomavirus	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Nupapillomavirus	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Xipapillomavirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Omikronpapillomavirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–
		Pipapillomavirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–
	Polyomaviridae	*Polyomavirus*					+	+								+				+	+				
	Poxviridae	*Avipoxvirus*	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Capripoxvirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–
		Cerdipoxvirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–

Продолжение табл. ↳

Продолжение табл. 1.1.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
		Leporipoxvirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	–	–	–	–
		Molluscipoxvirus	–	–	–	–	+	+	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Orthopoxvirus	–	–	–	–	+	+	–	–	–	+	–	+	–	+	–	–	–	+	+	–	–	–	–
		Parapoxvirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	+	–	–	–	–	+	–	–
		Suipoxvirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Yatapoxvirus	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Anelloviridae	*Alphatorquevirus*	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Betatorquevirus	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Gammatorquevirus	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Deltatorquevirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+
		Epsilontorquevirus	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Zetatorquevirus	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Etatorquevirus	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Thetatorquevirus	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Iotatorquevirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Circoviridae	*Circovirus*	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Gyrovirus	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Parvoviridae	*Parvovirus*	–	–	–	+	+	+	–	–	+	–	–	+	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–
		Erythrovirus	–	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Dependovirus	–	–	+	+	+	–	–	+	–	–	+	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–
		Amdovirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Bocavirus	–	–	–	–	+	–	–	+	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Неклассифицированы	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Hepadnaviridae	*Orthohepadnaviridae*	–	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–
		Avihepadnaviridae	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Retroviridae	*Alpharetrovirus*	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Betaretrovirus	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	+	–	–	–	–	–
		Gammaretrovirus	–	–	+	+	–	+	–	–	+	–	–	–	+	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–
		Deltaretrovirus	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
		Epsilonretrovirus	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Lentivirus	–	–	–	–	+	+	–	–	+	–	+	–	+	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Spumavirus	–	–	–	–	–	+	–	–	+	–	+	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Birnaviridae	*Aquabirnavirus*	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Avibirnavirus	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Blosnavirus	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Picobirnaviridae	*Picobirnavirus*	–	–	+	+	+	–	–	+	–	–	–	–	+	+	–	–	–	+	–	–	–	–	–	+
	Reoviridae	*Orthoreovirus*	–	–	+	+	+	+	+	–	–	–	–	–	+	+	+	–	–	+	–	–	–	–	–	–
		Aquareovirus	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Coltivirus	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–
		Orbivirus	–	–	–	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	+	+	+	–	+	–	–	–	–	–	+
		Rotavirus	–	–	–	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Seadornavirus	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–
Mononegavirales	*Bornaviridae*	*Bornavirus*	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Filoviridae	*Marburgvirus*	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–
		Ebolavirus	–	–	–	–	+	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Paramyxoviridae	*Rubulavirus*	–	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Avulavirus	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Respirovirus	–	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	+	–	–	–	–	–
		Henipavirus	–	–	–	–	+	–	+	–	–	–	+	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Morbillivirus	–	–	–	–	+	–	–	+	–	–	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	+	+	–
		Pneumovirus	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	–	–	+	–	–	–	–	–	–
		Metapneumovirus	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Неклассифицированные	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+
	Rhabdoviridae	*Vesiculovirus*	+	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	–
		Lyssavirus	–	–	–	–	+	–	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–
		Ephemerovirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Novirhabdovirus	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Продолжение табл. ↳

Окончание табл. 1.1.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
	Arenaviridae	*Arenavirus*					+													+					
	Bunyaviridae	*Orthobunyavirus*	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–
		Hantavirus	–	–	–	–	+	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–
		Nairovirus	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+	+	–	–	–	–	–
		Phlebovirus	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	–	+	+	–	–	–	–	–
	Orthomyxoviridae	*Influenzavirus A*	–	–	–	+	+	–	–	+	+	+	+	+	+	–	+	–	+	–	–	–	–	+	+
		Influenzavirus B	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Influenzavirus C	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Thogotovirus	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	+	–	+	+	–	+	+	+	–	–	–	–
	Неклассифицированные	*Isavirus*	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Deltavirus	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Nidovirales	*Arteriviridae*	*Arterivirus*	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	+	–	+	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–
	Coronaviridae	*Alphacoronavirus*	–	–	–	–	+	–	+	+	+	+	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Betacoronavirus	–	–	–	–	+	–	+	–	–	+	+	–	+	+	–	–	–	+	–	–	–	–	–
		Gammacoronavirus	–	–	–	+	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Torovirus	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	+	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Bafinivirus	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Picornavirales	*Picornaviridae*	*Enterovirus*	–	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Cardiovirus	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	+	–	–	–	–	–
		Aphthovirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Hepatovirus	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Parechovirus	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Erbovirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Kobuvirus	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Teschovirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Sapelovirus	–	–	–	+	–	+	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Senecavirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Tremovirus	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Avihepatovirus	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
	Astroviridae	*Avastrovirus*	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Mamastrovirus	–	–	–	–	+	–	+	+	+	+	–	–	+	+	+	–	–	+	–	–	+	–	–
	Caliciviridae	*Vesivirus*	–	–	–	–	–	–	–	+	+	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Lagovirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–
		Norovirus	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	+	–	+	–	–	+	–	–	–	–	–
		Sapovirus	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
		Nebovirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–
	Flaviviridae	*Flavivirus*	–	+	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	+
		Pestivirus	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	–	+	–	–	–	–	–	–	+
		Hepacivirus	–	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Hepeviridae	*Hepevirus*	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	+	+	–	–	+	–	+	–	–	–	–	–
	Nodaviridae	*Betanodavirus*	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Togaviridae	*Alphavirus*	–	–	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	+
		Rubivirus	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Неклассифицированные вирусы позвоночных			–	–	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Прионы			–	–	–	–	+	–	–	–	+	+	–	–	–	–	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–
Итого	33	143	16	4	8	37	69	33	11	15	15	12	20	12	35	42	25	11	11	36	12	3	4	4	10

* Крупный рогатый скот.

Как видно из табл. 1.1.2, вирусы, патогенные для человека, входят в состав 25 семейств и 67 родов. Большинство известных нам вирусов — это вирусы позвоночных (145 родов), растений (89 родов), беспозвоночных (57 родов), бактерий (38 родов). Вирусы грибов входят в 16 родов, архей — в 13, а вирусы водорослей и простейших классифицированы в составе всего 9 и 6 родов соответственно. Парадокс заключается в том, что подавляющее большинство представителей царства *Virae* находится в Мировом океане и размножаются именно в морском планктоне.

В океане вирусы размножаются во всех морских организмах — от китов до планктона и бактерий. Микроорганизмы составляют более 95% биомассы океана. Они участвуют в глобальных геохимических процессах и производят половину атмосферного кислорода. Сдерживая бесконечный рост биомассы одноклеточных организмов Мирового океана, вирусы количественно и качественно влияют на самый нижний уровень трофической пирамиды, а через пищевые цепи — на всё живое на планете. Таким образом, эволюция вирусов является наиболее существенным фактором, влияющим на эволюцию всей биосферы. В океане вирусы превосходят по численности все морские организмы [19], для сообщества морских вирусов появился термин «вириопланктон» [18]. По оценкам S.A. Suttle (2005), количество вирусов в Мировом океане составляет 10^{30}. Если вирусы разложить в цепь ($10^{30} \times 100$ нм), то она составит 10^{20} км, или 10 млн световых лет. А протяжённость Млечного пути — 150 тыс. световых лет. Таким образом, вирусная цепь протянется на 60 галактик.

Учитывая уникальную способность вирусов сохранять жизнеспособность при огромных дозах радиации и наиболее низких из известных температурах космического пространства, нельзя исключить теоретическую возможность их заноса из космоса в океан около 3,5 млрд лет назад в виде безоболочечных вирусов, состоящих из нуклеиновых кислот генома, несущего необходимый объём информации для дальнейшей эволюции. Среди этих вирусов есть ДНК- и РНК-содержащие вирусы. Одни из самых больших ДНК-содержащих вирусов относятся к роду *Mimivirus*, они имеют размер 0,75 мкм, видны в световом микроскопе, поэтому их какое-то время считали внутриклеточными паразитирующими бактериями. Хозяевами вируса являются представители рода *Acanthamoeba*. Геном мимивирусов содержит 1,18 млн пар нуклеотидных оснований (п.н.о.). Описано 979 генов, кодирующих белки. Такое количество белков не встречается у других вирусов, в их число входят ферменты, например нуклеотиддифосфаткиназа, что нехарактерно для вирусов. Одним из крупнейших ДНК-содержащих вирусов зоопланктона является *Cafeteria roenbergensis virus*. Эти вирусы являются, в свою очередь, хозяевами для вирофагов, которых обнаруживают вместе с ними [9, 10]. Вирофаги считают предшественниками ДНК-транспозонов. Так, вирофаг *Mavirus*, кодирующий 20 белков, включая ретровирусную интегразу, имеет высокую степень генетической гомологии с эукариотическим транспозоном Maverick/Polinton [14]. Это напрямую указывает на участие вирусов океана в эволюции эукариот. К РНК-содержащим вирусам океана относятся представители рода *Marnavirus*, относительно нового сем. *Marnaviridae* отр. *Picornavirales*, которые размножаются в водорослях *Heterosigma akashiwo*, имеющих большое экологическое и экономическое значение [11, 18, 19].

Среди морских водорослей доминируют диатомы как один из самых распространённых типов фитопланктона. Они являют собой основу жизни в океанах и отвечают за четверть мирового производства растительной продукции. Среди вирусов, размножающихся в популяции этих водорослей, обнаружены как вирусы, содержащие оцРНК [20, 22, 25], так и ДНК-содержащие вирусы [26]. Эти вирусы являются уникальными с точки зрения их классификации. Они существенно отличаются от всех известных вирусов. Особенностью РНК-содержащих вирусов диатом является множественность их репродукции — более 20 тыс. вирусных частиц на одну клетку хозяина, а накопление вируса при культивировании составляет 10^{10} частиц в 1 мл [25, 26].

Основные сведения о вирусах океана накоплены в последнее десятилетие с появлением новых молекулярных технологий, позволяющих определять фрагменты нуклеотидных последовательностей вирусных геномов без предварительного культивирования и изоляции вирусов. Таким образом проанализированы миллионы нуклеотидных последовательностей. Из них 4,7% идентифицированы, 3,9% имеют сходство с известными последовательностями, 91,4% ранее неизвестны. Из РНК-содержащих вирусов океана от 63 до 81% неидентифицировано. Из идентифицированных РНК-содержащих вирусов встречаются в основном представители сем. *Marnaviridae*, *Dicistroviridae*, *Tombusviridae*. Вирусы океана, имеющие оцДНК-геном, на 90% неизвестны. Оставшиеся 10% составляют сем. *Circoviridae* (5,20%), *Nanoviridae* (2,10%), *Microviridae* (1,75%), а также *Geminiviridae*, *Parvoviridae*, *Inoviridae* [11, 24]. Таким образом, половину идентифицированных вирусов океана с оцДНК-геномом составляют цирковирусы, родственники которых повсеместно распространены в мире среди домашних свиней. Мировой океан содержит огромное богатство в виде новых неизученных вирусов, обладающих неизвестными свойствами и оказывающих самое непосредственное влияние на экологию и эволюцию всего живого.

Литература

1. *Бернет Ф.М.* Вирусы как организмы. — М.: ИЛ, 1947. — 280 с.
2. *Жданов В.М.* Место вирусов в биосфере // В кн.: Общая и частная вирусология / Ред. В.М. Жданов, С.Я. Гайдамович. — М.: Медицина, 1982. — Т. 1. — С. 11–24.
3. *Жданов В.М.* Эволюция вирусов. — М.: Медицина, 1990. — 374 с.
4. *Жданов В.М., Гайдамович С.Я.* Вирусология. — М.: Медицина, 1966. — 281 с.
5. *Жданов В.М., Львов Д.К.* Эволюция возбудителей инфекционных болезней. — М.: Медицина, 1984. — 270 с.
6. *Цилинский Я.Я., Львов Д.К.* Популяционная генетика вирусов позвоночных. — М.: Медицина, 1977. — 192 с.
7. *Эндрюс К.* Естественная история вирусов. — М.: Мир, 1969. — 312 с.
8. *Bishop D.H.L.* The genetic basis for describing viruses as species // Intervirology. — 1985. — V. 24. — P. 79–93.
9. *Claverie J.M., Abergel C.* Mimivirus and its virophage // Annu. Rev. Genet. — 2009. — V. 43. — P. 49–66.
10. *Claverie J.M., Abergel C.* Family Mimiviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 223–228
11. *Culley A.I., Lang A.S., Suttle C.A.* Family Marnaviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 850–854.
12. *Diener T.* Viroid processing: a model involving the central conserved region and hairpin // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1986. — V. 83. — P. 58–62.
13. *Fenner F.* The biology of animal viruses. — New York: Academic Press, 1968. — V. 1. — P. 83–120.
14. *Fischer M.G., Suttle C.A.* A virophage at the origin of large DNA transposons // Science. — 2011. — V. 332. — № 6026. — P. 231–234.
15. *Gajdusek D.C.* Unconventional viruses and the origin and disappearance of Kuru // Science. — 1977. — V. 197. — P. 943–960.
16. *Goldstain R., Sevidy J., Ljungquist E.* Propagation of satellite phage P4 as a plasmid // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1982. — V. 79. — P. 515–519.
17. *Kingsbury D.W.* Biological concepts in virus classification // Intervirology. — 1988. — V. 29. — P. 242–253.
18. *Lang A.S., Culley A.I., Suttle C.A.* Genome sequence and characterization of a virus (HaRNAV) related to picorna-like viruses that infects the marine toxic bloom-forming alga Heterosigma akashiwo // Virology. — 2004. — V. 320. — № 2. — P. 206–217.
19. *Lang A.S., Rise M.L., Culley A.I., Steward G.F.* RNA viruses in the sea // FEMS Microbiol. Rev. — 2009. — V. 33. — № 2. — P. 295–323.
20. *Nagasaki K.* Dinoflagellates, diatoms, and their viruses // J. Microbiol. — 2008. — V. 46. — № 3. — P. 235–243.
21. *Pringle S.R.* The universal system of virus taxonomy of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), including new proposals ratified since publication of the sixth report in 1995 // Arch. Virol. — 1998. — V. 143. — P. 203–210.
22. *Shirai Y., Tomaru Y., Takao Y. et al.* Isolation and characterization of a single-stranded RNA virus infecting the marine planktonic diatom Chaetoceros tenuissimus Meunier // Appl. Environ. Microbiol. — 2008. — V. 74. — № 13. — P. 4022–4027.
23. *Stolt P., Ziller W.* Archebacterial bacteriophages // In: Encyclopedia of virology. — London-San-Diego: Academic Press, 1994. — V. 1. — P. 50–58.
24. *Suttle C.A.* Viruses in the sea // Nature. — 2005. — V. 437. — № 7057. — P. 356–361.
25. *Tomaru Y., Takao Y., Suzuki H. et al.* Isolation and characterization of a single-stranded RNA virus

infecting the bloom-forming diatom Chaetoceros socialis // Appl. Environ. Microbiol. — 2009. — V. 75. — № 8. — P. 2375–2381.
26. *Tomaru Y., Takao Y., Suzuki H. et al.* Isolation and characterization of a single-stranded DNA virus infecting Chaetoceros lorenzianus Grunow // Appl. Environ. Microbiol. — 2011. — V. 77. — № 15. — P. 5285–5293.
27. *Transmissible* subacute spongiform encephalopaties: prion diseases / Eds. L. Court, B. Dodet. — Amsterdam: Elsevier, 1996. — 197 p.
28. *Van Regenmortel M.H.V.* From absolute to exquisite specificity reflection on the fussy nature of species specificity and antigenic sites // J. Immunol. Meth. — 1998. — V. 216. — P. 37–48.
29. *Van Regenmortel M.H.V.* Introduction to the species concept in virus Taxonomy // In: Virus Taxonomy. Seven Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / Eds. H.V. Van Regenmortel, C.M. Fauquet, D.H.L. Bishop, et al. — Elsevier Academic Press, 2000. — 1162 p.
30. *Virus* Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — 1327 p.
31. *Zhdanov V.M., Tikhonenko T.I.* Viruses as a factor of evolution exchange of genetic information in the biosphere // Adv. Virus. Res. — 1974. — V. 19. — P. 361–394.

1.1.3. Экология вирусов (*Львов Д.К.*)

Понятие экологии (от греч. οίκοζ— дом и λόγοζ — учение) введено немецким естествоиспытателем Эрнстом Геккелем (E. Haeckel) в 1866 г., определившим её как науку, изучающую взаимодействие на популяционном уровне биологических видов между собой и средой обитания. Позднее её стали рассматривать как науку о многовидовых сообществах — экосистемах [4, 16]. В этом параграфе нет смысла перечислять общие эпидемиологические положения или углубляться в детали частной эпидемиологии отдельных вирусных заболеваний. Всё это изложено в ряде первоклассных руководств отечественных и зарубежных авторов. При дальнейшем изложении будет сделана попытка анализа общих особенностей и закономерностей, присущих вирусам как биологическим видам в их взаимоотношениях с хозяевами. Одним из этих хозяев является человек. Изучение взаимосвязей на популяционном уровне между человеком и способными реплицироваться в клетках его тканей вирусами составляет, как нам кажется, суть эпидемиологии вирусных инфекций. Однако круг взаимосвязей вирусов с окружающей средой во всём её разнообразии, изучение последствий этих отношений как для вирусов, так и для окружающей среды — всё это значительно выходит за рамки эпидемиологии. Изучение сложной цепи событий, вытекающих из взаимодействия вирусов с постоянно меняющейся окружающей средой, должно проводиться с использованием экологического подхода, принципиальной особенностью которого является рассмотрение вида как совокупности популяций особей и комплексное изучение популяционных взаимоотношений возбудителей и хозяев в меняющихся условиях существования [18]. Особое внимание при этом должно быть обращено на изучение эволюции вирусов и хозяев, на прогноз намечающихся тенденций событий [15, 19]. Популяция является единицей эволюции, которую, в свою очередь, можно рассматривать как историю экологии вида. Из пар. 1.2 следует, что вирусы надо рассматривать в качестве организмов, подчиняющихся законам эволюции и, следовательно, экологии. Популяции вида, экологически или географически изолированные друг от друга, сходны, но не идентичны. Каждая популяция характеризуется генофондом, определяющим её свойства. Изучение генофонда популяций и направленности его изменений в эволюционирующих популяциях имеет исключительно большое значение в раскрытии причин, ведущих к возникновению эпизоотий и эпидемий [5].

Традиционные направления эпидемиологических исследований накопили в отношении большинства вирусных инфекций достаточно большой опыт по борьбе с уже возникшими эпидемиями. Эффектным примером является ликвидация заболеваемости оспой среди людей в мире [23]. Но в большинстве случаев причины, ведущие к возникновению эпидемии, остаются до сих пор невыясненными. *Как происходит выплеск вирусных популяций из обычных экологических ниш* (начало эпидемии), *где попу-*

ляция сохраняется в период между эпидемиями (сохранение возбудителя в межэпидемическом периоде), *почему время от времени меняются свойства популяций, что часто определяет развитие эпидемий?* Ответы на эти вопросы позволили бы улучшить составление прогнозов возникновения вспышек и наметить наиболее рациональные и эффективные пути их предупреждения, тем самым снизив ущерб. Это основная конечная цель исследований по экологии вирусов для практики. В теоретическом плане эти исследования должны раскрыть основные закономерности, обеспечивающие сохранение вирусов как биологических видов в биосфере, выявить пути их эволюционной изменчивости, определить основные законы движения генетического материала в вирусных популяциях и формирования их генофонда.

Эволюция вирусов в эру научно-технического прогресса в результате мощного давления факторов, определяемых ускоряющимися темпами антропогенного преобразования экосистем, протекает значительно быстрее, чем прежде. В качестве примеров таких интенсивно развивающихся в современном мире процессов можно указать на загрязнение внешней среды промышленными отходами, повсеместное применение пестицидов, антибиотиков, вакцин и других биопрепаратов, урбанизацию с огромной концентрацией населения в современных мегаполисах, развитие современных транспортных средств, хозяйственное освоение ранее не использованных территорий, создание индустриального животноводства с крупнейшими по численности и плотности популяций животных хозяйствами. Всё это приводит к значительным изменениям в структуре экосистем, способствует включению в эпидемический процесс ранее неизвестных возбудителей, изменению свойств и путей циркуляции известных ранее вирусов, а также к значительным изменениям реактивности и восприимчивости человеческих популяций.

Возникновение, развитие и спад эпизоотической и эпидемической волн определяются характером взаимоотношений между популяциями возбудителя и восприимчивого хозяина. В процессе эволюции складываются наиболее удачные с точки зрения сохранения вида взаимоотношения между вирусами и хозяевами [3]. Это чаще всего соответствует среднему уровню вирулентности возбудителя и восприимчивости хозяина. В ряде случаев наиболее удачным для вирусной популяции типом взаимоотношений с хозяевами является персистирующая инфекция [26, 37]. Особенно большое значение такой тип взаимоотношений имеет в период, неблагоприятный для передачи данного возбудителя и для состояния популяции хозяев. Персистенция вирусов в организме птиц и летучих мышей может обеспечить диссеминацию адаптированных к этим хозяевам возбудителей на огромной территории в период сезонных миграций. Вирусная персистенция в ряде случаев приводит к изменению свойств вирусной популяции. Хронические и латентные формы, вероятно, играют решающую роль в сохранении вирусов в межэпидемическом периоде. Но эпидемия и эпизоотия чаще всего являются лишь эпизодом в существовании вирусной популяции. Одним из важнейших условий в возникновении вспышки заболевания является рост плотности восприимчивой к данному возбудителю популяции хозяев. Существует пороговая плотность популяции, допускающая развитие эпизоотии. Человек играет существенную роль в этих процессах, постоянно изменяя структуру экосистем, создавая экосистемы с новой, необычной структурой. Организация, например, животноводческих хозяйств с очень высокой плотностью животных определяет возможность возникновения обширных эпизоотий, создавая тем самым предпосылки к развитию эпидемических ситуаций.

До сих пор существует точка зрения об исключительности вирусов, поражающих человека. Вместе с тем трудно назвать вирусные инфекции человека, возбудители которых не имели бы гомологичных или аналогичных схем циркуляции в мире животных [5]. Это имеет серьёзные эпидемиологические последствия. Во время природно-очаговых вирусных инфекций человека вследствие отсутствия адаптации к возбудителям во многих случаях население обладает высокой чувствительностью к ним. Это всегда таит угрозу возникновения

вспышек среди контингентов, попавших на неосвоенную территорию. В ряде случаев эти вспышки — если территория была недостаточно заблаговременно обследована — могут быть вызваны неизвестными ранее эндемичными вирусами [7].

Наличие природных резервуаров возбудителя делает малореальной, во всяком случае на современном этапе, возможность его искоренения. С другой стороны, разумно изменяя экологическую обстановку в очаге инфекции, в ряде случаев можно создать условия, несовместимые с возможностью существования данных вирусных популяций.

За время становления человеческого общества (примерно 400 поколений людей на протяжении около 10 тыс. лет) человек постоянно соприкасался с возбудителями диких, а затем и домашних животных. Часть из них адаптировалась к человеческим популяциям. Некоторые из них превратились со временем в облигатные или факультативные антропонозы. Другие остались зоонозами, сохранив способность вызывать как эпизоотический, так и эпидемический процесс. Таким образом, эволюция возбудителей инфекционных болезней является результатом взаимодействия эволюционирующих популяций возбудителей и хозяев в определённых экосистемах, подвергающихся изменениям под влиянием природных, а в последние 10 тыс. лет и антропогенных факторов [5].

Для многих биологических видов характерно перемещение вида в целом или некоторых его популяций на более или менее значительные расстояния. Эти процессы ведут к перемещению адаптированных к ним возбудителей. При этом могут возникать новые природные очаги инфекций, а в ряде случаев — драматическое обострение эпизоотической и эпидемической ситуации. Очаги могут быть эфемерными, сезонными, а иногда — перманентными, существующими тысячи или миллионы лет.

Особо большое значение в глобальных перемещениях вирусных популяций имеют сезонные миграции животных, и прежде всего птиц. Птицы в эволюционном плане — один из древнейших (порядка 300 млн лет) резервуаров вирусов. Плотность популяций ряда видов очень высока, что является одним из условий развития эпизоотии. Ряд видов относится к числу синантропов, тесно контактируя с человеческим жильём и домашними животными. Миграции многих миллионов птиц можно сравнить с гигантским насосом, дважды в год перекачивающим адаптированные к ним вирусы с континента на континент по основным миграционным руслам (рис. 1.1.56). Причём в процессе миграций происходят тесные контакты между разными популяциями и видами, а следовательно, и обмен адаптированными к ним возбудителями во время промежуточных остановок и в местах зимовок. Установлены экологические связи с птицами более 100 вирусов 43 семейств [8].

Значение кровососущих членистоногих в циркуляции вирусов (арбовирусов) рассматривается в пар. 2.3.10 далее. Здесь же уместно остановиться на роли иксодоидных клещей двух семейств: 1) *Ixodidae*, включающем по новейшей классификации 6 подсемейств и 14 родов; 2) *Argasidae*, объединяющем 5 родов (табл. 1.1.3) [22].

Клещей следует считать истинными, а часто исходными хозяевами многих вирусов и других микроорганизмов, ставших в процессе эволюции патогенами для теплокровных животных [1, 2, 9, 16, 24]. Это обусловлено особенностями размножения возбудителя в клещах, характером взаимоотношений клещей с позвоночными прокормителями, наличием высокоэффективного механизма передачи возбудителя, возможностью перехода возбудителя по ходу метаморфоза клещей (трансфазовая и трансовариальная передача). В одних случаях иксодовые клещи являются основными или единственными хозяевами вирусов, обеспечивая стабильность и долговременность природных очагов инфекции. В других случаях благодаря экологической пластичности ряда вирусов, основными переносчиками которых являются двукрылые *Diptera* (комары, мокрецы), при неблагоприятных условиях существования вирусных популяций происходит их адаптация к клещам. Это обеспечивает сохранение вирусных популяций в новых условиях, а в ряде случаев и закрепление этих коллатеральных путей циркуляции существенно повышает их стабильность. Для

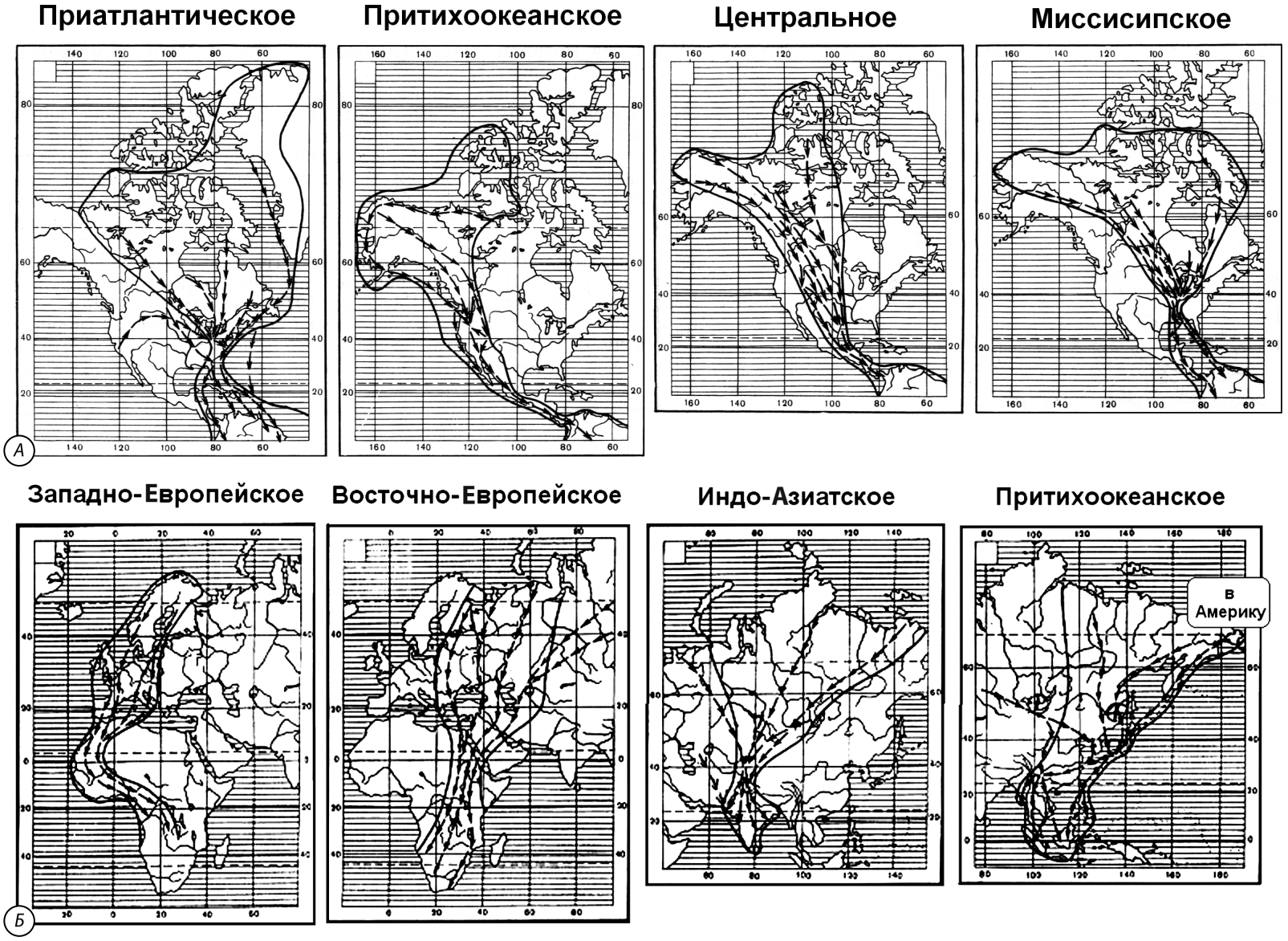


Рис. 1.1.56. Основные миграционные русла птиц:
А — в Америке; *Б* — в Евразии и Африке

иксодоидных клещей характерна связь с определённым типом ландшафта, встречаемость в границах определённых биомов, населённых определёнными видами хозяев [2].

Таблица 1.1.3

Клещи надсемейства *Ixodoidea* (по [22])

Семейство	Подсемейство	Род	Количество видов
Ixodidae	*Amblyomminae*	*Amblyomma*	130
	Bothriocrotoninae	*Bothriocroton*	7
	Haemaphysalinae	*Haemaphysalis*	166
	Hyalomminae	*Hyalomma*	27
		Nosomma	2
	Ixodinae	*Cornupalpatum*	1
		Ixodes	243
	Rhipicephalinae	*Anomalohimalaya*	3
		Cosmiomma	1
		Dermacentor	34
		Margaropus	3
		Rhipicentor	2
		*Rhipicephalus**	82
	Неклассифицированные	*Compluriscutula*	1
Всего	6	14	702
Argasidae		*Antricola*,	17
		Argas	61
		Nothoaspis,	1
		Ornithodoros	112
		Otobius	2
Всего		5	193
Итого	6	19	895

* Включает в качестве подрода ранее самостоятельный *Boophilus*.

Все иксодоидные клещи (*Ixodoidea*) на всех постэмбриональных фазах метаморфоза (личинки, нимфы, имаго) питаются кровью. Для аргасовых клещей (*Argasidae*) характерны краткость и повторность кровососаний, выброс избыточной воды и солей с коксальной жидкостью, длительность жизни даже в неблагоприятных условиях (с возможностью голодания до 9 лет и более при дефиците влаги), множественность преимагинальных (нимфальных) стадий, наличие повторных яйцекладок [1, 2, 24].

У всех иксодовых клещей имеется только одна личинка и нимфа, одна яйцекладка, после которой самка гибнет, для таких клещей характерно однократное питание кровью на каждой из фаз метаморфоза. Поэтому адаптированные к иксодовым клещам вирусы должны быть приспособлены к трансфазовой и трансовариальной передаче, к повторному заселению вновь развивающихся в процессе метаморфоза клеток слюнных желёз [1]. Основным путём попадания и выхода вирусов в клещах является алиментарный, тесно связанный с механизмом слюноотделения. Для иксодовых клещей характерно образование в месте присасывания воспалительного очага, что определяет на первых этапах попадание в клещей не только крови, но и тканевой жидкости. Питание начинается с выделениям слюны с последующим её обратным всасыванием [1]. Некоторые примеры роли иксодовых и аргасовых клещей в передаче и сохранении природных очагов вирусов, передаваемых преимущественно клещами и комарами, будут описаны далее при изложении отдельных арбовирусных инфекций.

Нами была разработана теоретическая база проведения мониторинга в различных экосистемах с использованием методов молекулярной экологии и эпидемиологии [9, 27]. Методологический подход предусматривал меридиональное экологическое зондирование территорий со сбором полевых материалов на всей территории Северной Евразии. Таким образом обследована территория свыше 15 млн км^2. Реализовано 12 зондов, которые проходили через ландшафтные пояса Арктики, тундры (субарктики), тайги, лиственных лесов, степей, пустынь в пределах 18 физико-географических стран с уникальными экосистемами (рис. 1.1.57). Изолировано свыше 90 вирусов, из которых 24 оказались новыми для науки (рис. 1.1.58, см. вклейку). Выявлена этиологическая роль выделенных вирусов в патологии человека, описаны неизвестные ранее инфекции. Определена потенциальная опасность возникновения эпидемических ситуаций в различных ландшафтных поясах. Сделан прогноз ареала некоторых вновь открытых инфекций в мире (табл. 1.1.4) [7].

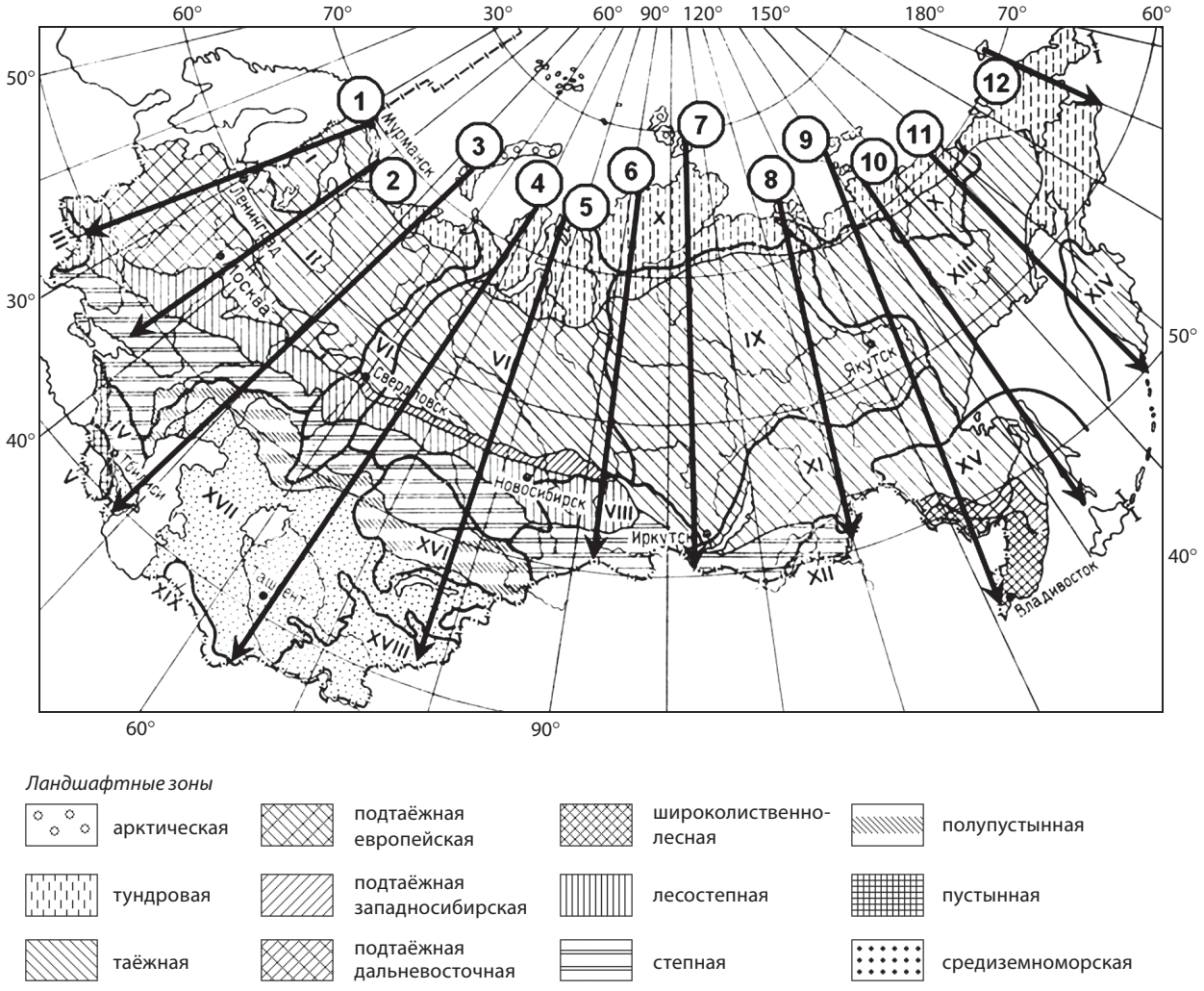


Рис. 1.1.57. Эколого-вирусологическое зондирование территории бывшего СССР:

Ландшафтные страны: I — Фенноскандия; II — Русская равнина; III — Карпаты; IV — Крымско-Кавказская горная страна; V — Армянское нагорье; VI — Урал; VII — Западно-Сибирская низменность; VIII — Алтайско-Саянская горная страна; IX — Среднесибирская страна; X — Северо-Сибирская страна; XI — Байкальская горная страна; XII — Монголо-Даурская страна; XIII — Горная страна Северо-Восточной Сибири; XIV — Камчатско-Курильская страна; XV — Амурско-Приморская страна; XVI — Восточно-Казахстанская страна; XVII — Туранская низменность; XVIII — Горная страна Средней Азии; XIX — Туркмено-Хорасанская горная страна

В начале 1980-х годов в среднетаёжном поясе Фенноскандии возникла крупная эпидемия (рис. 1.1.59), вызванная передаваемым комарами тогавирусом, близким к широко распространённому в Африке вирусу Синдбис (*Togaviridae*, *Alphavirus*). В бывшем СССР болезнь получила название карельской лихорадки, в Финляндии — Погоста, в Швеции — Окельбо. Передаваемый комарами вирус экологически связан с птицами, прежде всего с луговыми коньками (*Anthus pratensis*) и вьюрками (*Fringilla montif ringilla*), зимующими в Африке. Занос вируса из Африки на север Европы мог быть осуществлён по Западно-Европейскому миграционному руслу. Однако было установлено, что вирус идентичен вирусу Бабанки, изолированному из комаров в Уганде. Таким образом, скорее всего, вирус был занесён из Восточной Африки по Восточно-Европейскому миграционному руслу (см. рис. 1.1.56, *Б*) [8, 27].

Таблица 1.1.4

Распространение экологических комплексов арбовирусов в ландшафтных поясах Северной Евразии

Ландшафтно-климатический пояс	Абиотические маркеры			Комплексы вирусов, передаваемых									
				комарами					клещами				
	Число дней в году с $t \geq 20$ °C	Изотерма июля, °C	$\sum_{t \geq 20\,°C}$	Калифорнийский энцефалит[1]	Багаи[2]	Карельская лихорадка[3]	Японский энцефалит[4]	Лихорадка Западного Нила[5]	Клещевой энцефалит[6]	Крымская-Конго геморрагическая лихорадка[7]	Сахалин[8]	Иссык-Куль[9]	Тамды[10]
Арктический	0	0–2	0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Субарктический (тундра)	0	2–10	0–400	++	+	–	–	–	–	–	+++	–	–
Северотаёжный	0–10	10–16	400–1200	+++	+	+	–	–	–	–	+++	–	–
Среднетаёжный	10–15	16–18	1200–1600	+++	+	+++	–	–	+	–	++	–	–
Южнотаёжный	15–20	18–19	1600–1800	+++	+	++	–	–	+++	–	+	–	–
Лиственных лесов	20–60	19–21	1800–3000	++	++	+	–	+	++	–	–	–	–
Степной	60–120	21–26	3000–3800	+	+++	–	+	+++	+	+	–	+	–
Субтропики (сухие и влажные)	120–150	26–30	3800–5000	–	+	–	+++	+++	–	+++	+++	+++	+++

[1] *Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*, антигенный комплекс калифорнийского энцефалита.
[2] *Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*, антигенный комплекс Буньямвера.
[3] *Togaviridae*, *Alphavirus*, антигенный комплекс западного энцефалита лошадей.
[4] *Flaviviridae*, *Flavivirus*, антигенный комплекс японского энцефалита.
[5] *Flaviviridae*, *Flavivirus*, антигенный комплекс японского энцефалита.
[6] *Flaviviridae*, *Flavivirus*, антигенный комплекс клещевого энцефалита.
[7] *Bunyaviridae*, *Nairovirus*, антигенный комплекс Крымской-Конго геморрагической лихорадки.
[8] *Bunyaviridae*, *Nairovirus*, антигенный комплекс Сахалин.
[9] *Bunyaviridae*, негруппированный вирус.
[10] *Bunyaviridae*, негруппированный вирус.

Экологическое зондирование территории на северо-востоке Сибири привело к сенсационному выделению штаммов тогавируса Гета, антигенно близкого вирусам чикунгунья и Росс-Ривер, вызывающим эпидемии геморрагических лихорадок в Юго-Восточной Азии и Австралии [6]. Штаммы вируса Гета изолированы во всех ландшафтных поясах Северо-Восточной Сибири, вплоть до арктической тундры на побережье Ледовитого океана (рис. 1.1.60). Проникновение вируса Гета на северо-восток Азии произошло относительно недавно, а возможно, продолжается и сейчас с участием перелётных птиц вдоль Восточно-Азиатского миграционного русла (см. рис. 1.1.56, *Б*).

На островных и прибрежных территориях в высоких широтах основу авиафауны составляют чистиковые птицы сем. *Alcidae* в Северном и пингвины (отр. *Sphenisci*) — в Южном полушарии. Они образуют уникальные по численности и плотности гнездовые колонии (рис. 1.1.61). Облигатными кровососущими паразитами этих птиц являются клещи *Ixodes uriae* с численностью до нескольких тысяч на 1 м^2 поверхности гнездовья (рис. 1.1.62). Из них изолировано около 20 вирусов, относящихся к четырём

Рис. 1.1.59. Распространение карельской лихорадки в Фенноскандии

разным семействам: *Bunyaviridae*, *Flaviviridae*, *Reoviridae*, *Coronaviridae* (табл. 1.1.5).

Заражённость клещей очень высока [8, 11, 27, 35]. Сходные или идентичные вирусы изолированы в аналогичных экологических условиях как в Северном (на севере Европы, Америки и Азии), так и в Южном полушарии. Происхождение арбовирусов, связанных с *Ixodes uriae*, относится к периоду плиоценовой трансгрессии, когда установилась прямая связь Атлантики с Полярным бассейном. На территории бывшего СССР была доказана возможность выплеска этих вирусных популяций в летнее время на материк с включением в циркуляцию вирусов комаров. Это показано и в атлантической, и в тихоокеанской частях ареала. Занос вирусов и клещей из Северного в Южное полушарие осуществляется птицами. Около 20 видов птиц, главным образом куликов (например, камнешарки *Arenaria interpres*), гнездятся на севере Азии и зимуют в Австралии и Новой Зеландии. Буревестники (*Puffinus*

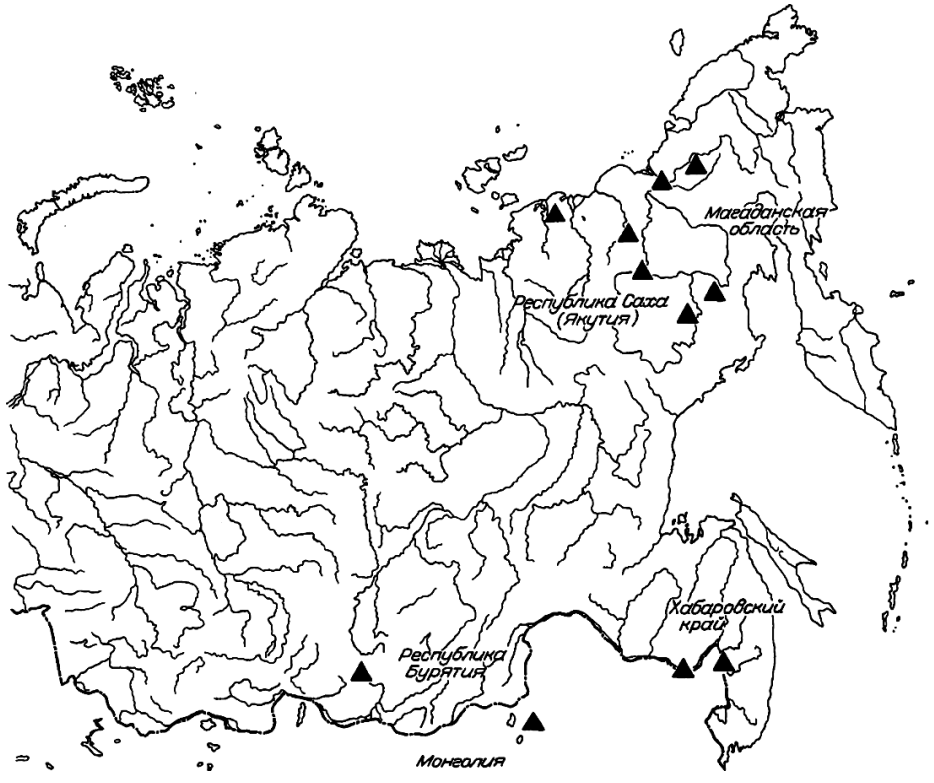


Рис. 1.1.60. Изоляция вируса Гета из комаров в Восточной Сибири, на Дальнем Востоке и в Монголии

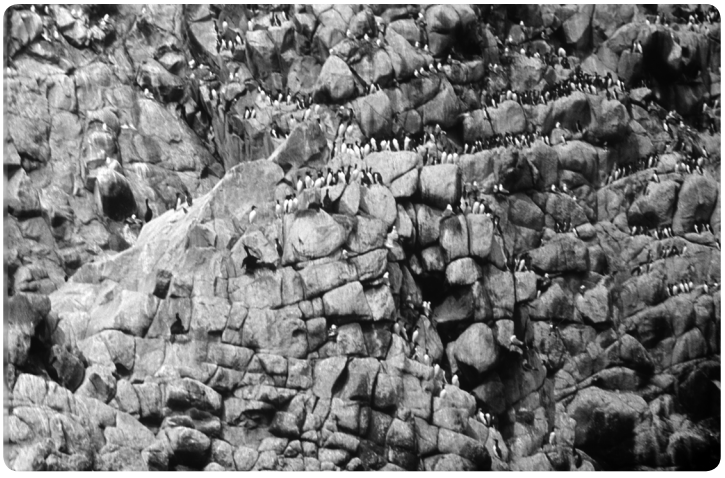


Рис. 1.61. Колонии кайр *Uria aalge* (Командорские острова)

Рис. 1.62. Клещи *Ixodes uriae* (о. Тюлений в Охотском море)

pacificus) гнездятся в Южном полушарии и совершают ежегодный круиз вдоль берегов Пацифики, вплоть до севера Азии и Америки. Полярные крачки (*Sterna paradisaea*) гнездятся на севере Евразии и Америки и совершают ежегодные миграции вокруг Атлантики в Южное полушарие [8, 13, 35].

Некоторые из этих вирусов генетически родственны вирусам комплекса КЭ (*Flaviviridae*, *Flavivirus*) [14, 21, 31, 36], другие — вирусу ККГЛ (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*) [12, 29, 34]. Они представляют собой биологическую бомбу замедленного действия. И по мере освоения шельфовых акваторий бассейнов Атлантического и Тихого океанов, например при разработке газовых и нефтяных месторождений, в будущем нельзя исключить возникновение вспышек болезней среди людей. Флавивирус Тюлений, распространённый в высоких широтах Старого и Нового Света, генетически близок вирусу Мибан (*Flaviviridae*, *Flavivirus*), изолированному от *I. uriae* на побережье Бискайского залива (департамент Морбиан пров. Бретань, Франция) [21, 36], и вирусу Саумарец Риф, изолиро-

Таблица 1.1.5

Арбовирусы в высоких широтах, изолированные из клещей *Ixodes uriae*, ассоциированные с морскими колониальными птицами

Таксономическое положение	Вирус	Распространение (известное)		Литературные источники
		в России	за рубежом	
Flaviviridae, *Flavivirus*, антигенный комплекс Тюлений	Вирус Тюлений (TYUV — Tyuleniy virus) Изолировано > 50 штаммов; заражённость клещей ≈ 21%	Острова и шельф морей: Охотского (Сахалинская обл., о. Тюлений, о. Ионы); Берингова (Камчатский край, Командорские о-ва, Чукотский АО); Чукотского (Чукотский АО); Баренцева (Мурманская обл.)	Северные прибрежные территории США и Канады	[25, P. 1045–1046; 10, 14, 27, 31, 35]
	Вирус Мибан (MEAV — Meaban virus)	–	Побережье Бискайского зал. в департаменте Морбиан пров. Бретань (Франция): 47°31′ с.ш., 02°56′ з.д.	[25, P. 675–676]
	Вирус Гаджетс-Галли (GGYV — Gadget's Gully virus)	–	О-в Маккуори (Австралия) в южной части Тихого океана между Новой Зеландией и Антарктидой: 54°30′ ю.ш., 159°00′ в.д.	[25, P. 407–408]
Bunyaviridae, *Nairovirus*, антигенная группа Сахалин	Вирус Сахалин (SAKV — Sakhalin virus) Изолировано > 70 штаммов; заражённость клещей ≈ 19%	Острова и шельф морей: Охотского (Сахалинская обл., о. Тюлений, о. Ионы); Берингова (Камчатский край, Командорские о-ва, Чукотский АО); Чукотского (Чукотский АО); Баренцева (Мурманская обл.)	Побережье штатов Орегон и Калифорния, США	[25, P. 881–882; 10, 12, 32, 35]
	Вирус Парамушир (PRMV — Paramushir virus) Изолировано 5 штаммов; заражённость клещей ≈ 2%	о. Тюлений (Сахалинская обл.)	–	[25, P. 797–780; 29]
	Вирус Таггерт (TAGV — Taggert virus)	–	О-в Маккуори (Австралия) в южной части Тихого океана между Новой Зеландией и Антарктидой: 54°30′ ю.ш., 159°00′ в.д.	[25, P. 975–976]
	Вирус Кло-Мор (CMV — Clo Mor virus)	–	м. Рат на севере Шотландии: 58°36′ с.ш., 4°53′ з.д.	[25, P. 335–336]
	Вирус Авалон (AVAV — Avalon virus)	–	П-ов Авалон, о. Ньюфаундленд, пров. Лабрадор (Канада): 52°46′ с.ш., 47°11′ з.д.	[25, P. 193–194]
Bunyaviridae, *Phlebovirus*, антигенный комплекс Укуниеми	Вирус Залив Терпения (ZTV — Zaliv Terpeniya) Изолировано более 80 штаммов; заражённость клещей ≈ 37%	Острова и шельф морей: Охотского (Сахалинская обл., о. Тюлений, о. Ионы); Берингова (Камчатский край, Командорские о-ва, Чукотский АО); Чукотского (Чукотский АО); Баренцева (Мурманская обл.)	Побережье штатов Орегон и Калифорния (США)	[25, P. 1119–1120, 11, 33]

Продолжение табл. ↳

Окончание табл. 1.1.5

Таксономическое положение	Вирус	Распространение (известное)		Литературные источники
		в России	за рубежом	
	Вирус Рукутама (RUKV — Rukutama virus) 2 штамма	о. Тюлений (Сахалинская обл.)	–	[28, 34]
	Вирус Прикариус-Пойнт (PPV — Precarious Point)	–	О-в Маккуори (Австралия), на юге Тихого океана между Новой Зеландией и Антарктидой: 54°30′ ю.ш., 4°53′ в.д.	[25, 31]
Reoviridae, *Orbivirus*, антигенный комплекс Кемерово	Вирус Охотский (OKHV — Okhotskiy virus) Изолировано более 50 штаммов; заражённость клещей ≈ 20%	Острова и шельф морей: Охотского (Сахалинская обл., о. Тюлений, о. Ионы); Берингова (Камчатский край, Командорские о-ва, Чукотский АО); Чукотского (Чукотский АО); Баренцева (Мурманская обл.)	Северные прибрежные территории США и Канады	[25, P. 759–760; 13, 30]
	Вирус Анива (ANIV — Aniva virus) 4 штамма	о. Тюлений (Сахалинская обл.)	–	[28, 34]
	Вирус Баулане (BAUV — Bauline virus)	–	П-ов Авалон, о. Ньюфаундленд, пров. Лабрадор (Канада): 52°46′ с.ш., 47°11′ з.д.	[25, P. 225–226]
	Вирус Грейт-Айленд (GIV — Great Island virus)	–	П-ов Авалон, о. Ньюфаундленд, пров. Лабрадор (Канада): 52°46′ с.ш., 47°11′ з.д.	[25, P. 429–430]
	Вирус Микинес (MYKV — Mykines virus)	–	Фарерские о-ва (Дания): 62°05′ с.ш., 7°30′ в.д.	
	Вирус Тиндхолмур (TDMV — Tindholmur virus)	–	Фарерские о-ва (Дания): 62°05′ с.ш., 7°30′ в.д.	[25, P. 1021–1022]
	Вирус Наджет (NUGV — Nugget virus)	–	О-в Маккуори (Австралия) в южной части Тихого океана между Новой Зеландией и Антарктидой: 54°30′ ю.ш., 159°00′ в.д.	[25, P. 753–754]
	Вирус Якина-Хед (YHV — Yaquina Head virus)	–	Побережье Орегона и Аляски (США): 44°40′ с.ш., 124°05′ з.д.	[25, P. 1109–1110]
	Вирус Кейп-Ват (CWV — Cape Wrath virus)	–	м. Рат на севере Шотландии: 58°36′ с.ш., 4°53′ з.д.	[25, P. 305–306]

ванному от орнитофильных аргасовых клещей *Ornithodoros capensis*, собранных в гнездовье крачек *Sterna fuscata* на островах Большого Барьерного Рифа в Коралловом море, омывающем восточное побережье Австралии [21, 36]. Вероятно, в эволюционном плане эти вирусы

являются промежуточным звеном между передаваемыми клещами флавивирусами морских птиц и позднее сформировавшими передаваемыми клещами флавивирусами млекопитающих [21]. При экспериментальном заражении комаров *Aedes aegypti* вирус сохраняется в них до 3 нед. при титрах вируса на 23–27-е сутки после заражения 3,0–3,5 lg LD_{50}/10 мкл с возможностью трансмиссии в процессе кровососания [28]. Описаны случаи заражения людей, протекающие в виде лихорадочного заболевания, после посещения мест гнездований колониальных птиц на Кольском полуострове [28].

Заражённость имаго *I. uriae* в 2 раза выше, чем у нимф, и в 20 раз выше в сравнении с личинками. Трансовариальная передача вируса не превышает 5%. Серологические данные указывают на основное значение в поддержании природного очага среди птиц кайр *Uria aalge*, *U. lomvia*, топорков *Lunda cirrhata* и в меньшей степени бакланов *Phalacrocorax pelagicus*, *Ph. urile*, чаек *Larus glaucescens*, моевок *Rissa tridactyla*, глупышей *Fulmarus glacialis*. Находки антител у куликов *Phalaropus lobatus*, *Philomachus pugnax* свидетельствуют о возможности заноса клещей *I. uriae* и ассоциированных с ними вирусов в Южное полушарие, тогда как чистиковые птицы в Северном и пингвиновые в Южном полушариях, вероятно, реализуют перенос клещей и вирусов в циркумполярных направлениях. Нахождение антител у аборигенов в тундровой зоне Кольского полуострова (саами, ненцы), а также у северных оленей и полевок *Microtus oeconomus* свидетельствует о выплеске вирусных популяций на материк, где в циркуляцию вируса могут включаться комары *Aedes communis*, *Ae. punctor*, *Ae. excrucians*. Заражённость комаров достигает 0,5% в местах гнездований птиц, 0,1% — на побережье Кольского полуострова [28].

Антитела к вирусу Сахалин не были обнаружены вне ареала *I. uriae* — в арктическом поясе (острова Врангеля, Новая Земля). Но в субарктике и на севере умеренного пояса антитела найдены у куликов (*Phalaropus lobatus*, *Calidris alba*, *C. subminuta*), глупышей *Fulmarus glacialis*, качурок *Oceanodroma leucorhoa* — в 4,9%; у топорков *Lunda cirrhata* — в 4,6%, кайр *Uria aalge* — в 1%. Находки антител у куликов определяют возможность заноса вируса в Южное полушарие во время сезонных миграций. Данные о роли вируса в патологии человека пока отсутствуют. При экспериментальном заражении комаров получены отрицательные результаты [13].

К вирусу Охотский антитела найдены у глупышей *Fulmarus glacialis* в 15%, у *U. aalge* — в 4–6% и у бакланов *Phalacrocorax pelagicus* — в 6%, а также у людей — аборигенов Командорских островов. Случаев патологии у людей выявлено не было [26].

Антитела к вирусу Залив Терпения найдены у кайр *U. lomvia* — в 6%, чаек *Larus marinus* — в 7%, маевок *Rissa tridactyla* — в 4%, а также полевок *Microtus oeconomus* — в 1%, которые могли заразиться алиментарным путём при поедании погибших птиц [28] и, возможно, при кровососании на них комаров.

Приведённые данные получают особую актуальность в последние годы в связи с резко возросшим интересом к циркумполярным областям, в том числе и к ситуации в них с инфекционными болезнями [38].

Эндемичные по ЛЗН территории на юге европейской части России известны с момента выделения этого вируса в Астраханской обл. в 1964 г. Спорадическая заболеваемость и небольшие вспышки наблюдались там, как и в других южных регионах бывшего СССР, практически ежегодно. Была известна и иммунологическая структура населения страны, наибольшая именно на юге России. Поэтому эпидемия 1999 г., первоначально диагностированная местными специалистами как энтеровирусная инфекция (ЭВИ), не оказалась для нас неожиданной, хотя и имела существенные отличия. Только лабораторно верифицированных случаев наблюдалось в тот год более 500, а число инфицированных, по нашим расчётам, превысило 150 тыс. Необычно высокой была и смертность (порядка 10%), почти как при натуральной оспе. В тот же период, казалось бы, при загадочных обстоятельствах аналогичная вспышка возникла в Нью-Йорке. Родина

этого вируса — Африка. Вирус не заносился на американский континент естественным путём последние 80 млн лет со времени разделения Пангеи в Меловом периоде мезозойской эры. На следующий год в США возник очаг уже и во Флориде, куда он был занесён во время осенней миграции по Атлантическому миграционному руслу, а затем весной следующего года распространился уже на все США и юг Канады по Атлантическому, Миссисипскому, Центральному и Тихоокеанскому руслам. Вирус в США попал, по моему убеждению, с инфицированными комарами в трюмах кораблей, приплывших из портов Чёрного и Средиземного морей. А вот на юг Европы, прежде всего в дельты крупных рек, происходит постоянная интродукция ВЗН из Африки с птицами во время сезонных миграций с последующим включением в циркуляцию вируса местных популяций птиц и комаров. Основной природный очаг в России расположен в дельте Волги, откуда с кочующими птицами временами происходит дальнейшее распространение вирусных популяций вдоль Волго-Ахтубинской поймы до Волгограда, возможно, и дальше на север (рис. 1.1.63). Природные и социальные факторы могли сыграть свою роль в развитии эпидемии. Но мы просто обязаны были подумать и о вероятности появления вирусной популяции с необычными генетическими параметрами.

Эти соображения легли в основу сравнительного изучения геномов эпидемических штаммов и штаммов, выделенных нами из различных источников в разные годы на юге России и в других регионах мира. Итак, филогенетический анализ полноразмерных геномов штаммов свидетельствует о следующем:

1) циркулирующие эпидемические штаммы сходны со штаммами, вызвавшими эпидемию в США, Румынии, Израиле;
2) современные эпидемические штаммы юга России генетически существенно отличаются от штаммов, изолированных в этом же регионе из различных природных источников 20–30 лет назад в период отсутствия эпидемической ситуации [17].

Таким образом, ситуация последних лет, может быть обусловлена не только природно-

Антропогенные биоценозы			
C. pipiens *C. modestus* *An. messeae*	*H. marginatum*	Грачи Вороны	С/х животные Зайцы Грызуны

Природные и антропогенные биоценозы		
C. modestus *An. messeae*		Лысухи Бакланы Крачки, чайки Цапли Грачи Вороны

Природные биоценозы		
Coq. richiardii *An. hyrcanus*		Лысухи Бакланы Крачки, чайки

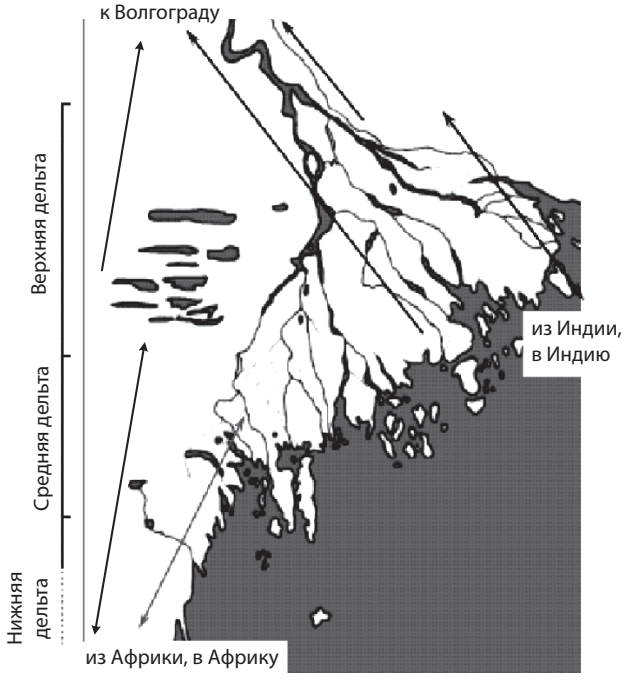


Рис. 1.1.63. Экологическая модель циркуляции вируса Западного Нила в дельте Волги

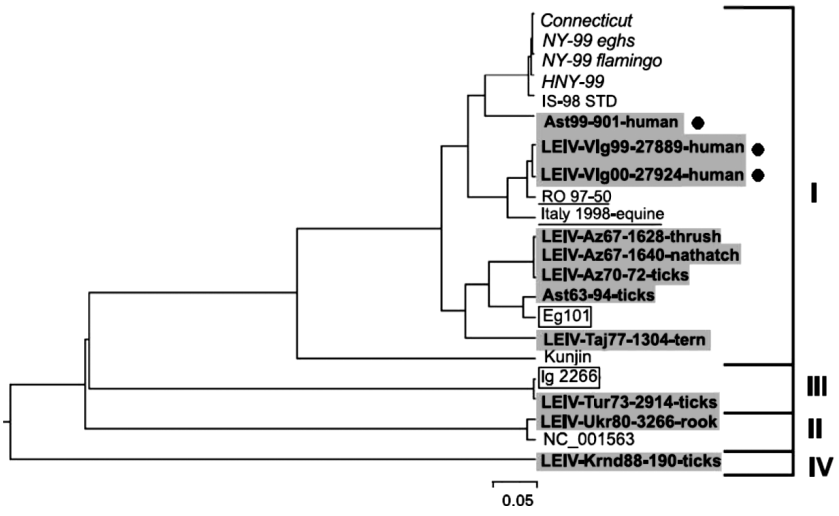


Рис. 1.1.64. Филогенетический анализ полноразмерных геномов исторических и эпидемических штаммов вируса Западного Нила: генотипы обозначены римскими цифрами; топотипные штаммы заключены в рамку; на сером фоне приведены исторические штаммы с территории бывшего СССР; актуальные эпидемические штаммы из Европы подчеркнуты; российские актуальные эпидемические штаммы отмечены чёрной точкой справа

социальными факторами, но и изменением генетических свойств вирусной популяции.

С одной стороны, филогенетическое изучение штаммов, выделенных в Северном Прикаспии, показало абсолютное доминирование 1-го генотипа вируса. Но также были выявлены 2-й, 3-й (индийский) генотипы, а также новый 4-й генотип, нигде пока (кроме России) не описанный (рис. 1.1.64) [17]. С другой стороны, молекулярно-генетический анализ штаммов вируса ККГЛ не выявил существенных отличий между штаммами, выделенными на юге европейской части России 40 лет назад и в период обострения эпидемической ситуации в 2000–2005 гг. [20].

Филогенетический анализ связанных с птицами возбудителей позволяет, таким образом, получить существенную информацию о путях заноса вируса мигрантами с мест зимовки. Приведём некоторые результаты исследований по экологии вирусов гриппа А. Подробнее об этом будет изложено в пар. 2.4.2.11.

Основной задачей наших исследований в России, как и за рубежом [39], было изучение эволюции вирусов гриппа А в процессе взаимодействия вирусных популяций с популяциями диких птиц и домашних животных и формирования штаммов с эпидемической потенцией. Для решения поставленных задач проводится мониторинг в ключевых точках Северной Евразии. В России изолированы штаммы 16 из 17 известных в мире типов гемагглютинина и изучены их биологические и молекулярно-генетические свойства (рис. 1.1.65). Работа не прекращалась даже в смутные времена 1990-х годов, и это принесло свои плоды.

За три месяца до первых сообщений о начале эпизоотии в конце 2003 г. птичьего гриппа А (H5) в Юго-Восточной Азии нами было доложено на конгрессе по гриппу в Японии о выделении в России этого вируса от диких птиц на Алтае и на юге Приморья. Эти штаммы по данным молекулярно-генетического изучения отнесены к группе низкопатогенных. Однако молекулярно-генетическое изучение указывало на высокую близость гемагглютинина дальневосточных штаммов и штаммов, позднее появившихся в Юго-Восточной Азии. Тогда был сделан наш ***первый прогноз*** о возможности интродукции североазиатских штаммов с перелётными птицами в птичьи хозяйства в Юго-Восточной Азии, где они через какое-то время могли бы превратиться в высокопатогенные.

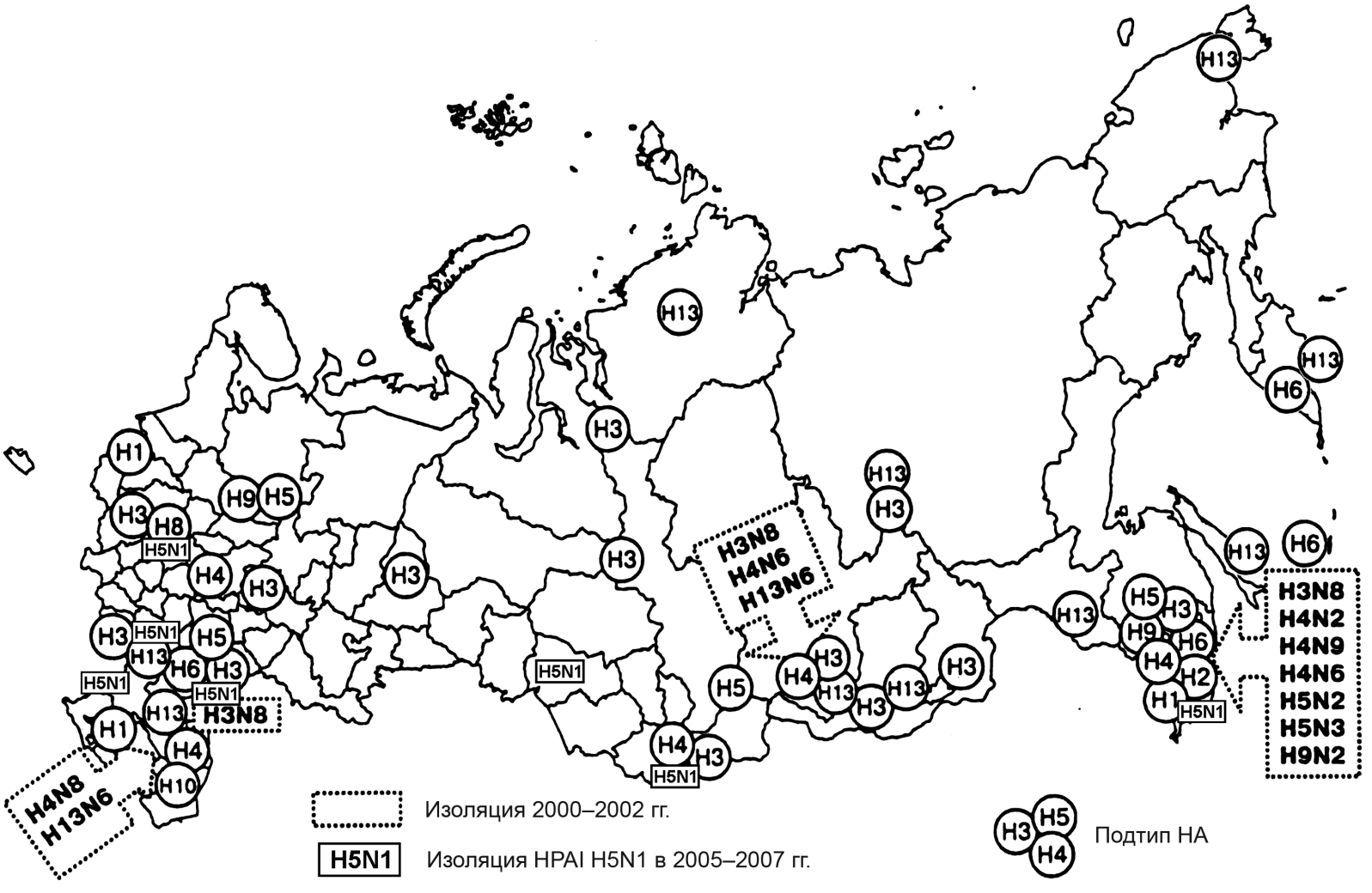


Рис. 1.1.65. Изоляция субтипов вируса гриппа А на территории России (1962–2012)

Таблица 1.1.6

Подтверждённые случаи заражения людей вирусом гриппа А птиц субтипа H5N1 (по данным ВОЗ на 10.08.2012)

Страна	2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		Всего	
	заболевших	умерших	заболевших	умерших	заболевших	умерших	заболевших	умерших	заболевших	умерших	заболевших	умерших	заболевших	умерших	заболевших	умерших	заболевших	умерших	заболевших	умерших	заболевших	умерших
Азербайджан	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	5
Бангладеш	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	3	0	6	0
Вьетнам	3	3	29	20	61	19	0	0	8	5	6	5	5	5	7	2	0	0	4	2	123	61
Джибути	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Египет	0	0	0	0	0	0	18	10	25	9	8	4	39	4	29	13	39	15	10	5	168	60
Индонезия	0	0	0	0	20	13	55	45	42	37	24	20	21	19	9	7	12	10	8	8	191	159
Ирак	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
Камбоджа	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	1	0	1	0	1	1	8	8	3	3	21	19
Китай	1	1	0	0	8	5	13	8	5	3	4	4	7	4	2	1	1	1	2	1	43	28
Лаос	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Мьянма	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Нигерия	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Пакистан	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1
Таиланд	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	17
Турция	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	4
Всего	4	4	46	32	98	43	115	79	88	59	44	33	73	32	48	24	62	34	30	19	608	359

Обширные пространства Северной Евразии можно сравнить с «кухней», где циркулируют различные генотипы вирусов гриппа А, а Юго-Восточную Азию — со «столовой», где происходит формирование высокопатогенных штаммов с пандемической и панзоотической потенцией. Возможно, так и произошло. Возникшая эпизоотия за период 2003–2012 гг. охватила 15 стран; заразились 608 человек, 359 (59%) из которых погибли (табл. 1.1.6); урон, нанесённый мировому сельскому хозяйству, составил более 300 млн голов домашних птиц. Эпизоотия, заражение и гибель людей продолжаются и сейчас. В любой момент могут сформироваться реассортанты при одновременном заражении свиней вирусом H5 и вирусами гриппа человека H1 и H3, циркулирующими по всему миру.

На этом этапе был сделан ***второй прогноз***: в случае заражения в местах зимовок диких птиц высокопатогенными штаммами становится очень высоким риск их занесения на территорию России, особенно в Сибирь и на Дальний Восток, во время весенних миграций. А затем произошло то, что и должно было произойти. В середине июля 2005 г. в ряде мест на юге Западной Сибири были выявлены эпизоотии среди домашних птиц с летальностью свыше 90% и быстрым распространением. Была показана высокая степень заражённости не только домашних, но и диких птиц. С приоритетом 8 августа 2005 г. изолированные штаммы депонированы в Государственную коллекцию вирусов Российской Федерации, проведён полноразмерный сиквенс всего генома и эти данные заложены в Международную базу данных GenBank с приоритетом от 5 сентября 2005 г. Других данных из России на тот период в GenBank не было.

Филогенетический анализ выявил высокий уровень гомологии гемагглютининов западносибирских штаммов со штаммами, изолированными весной 2005 г. от диких птиц на озере Цинхай (Кукунор) в северо-западной пров. Цинхай КНР (рис. 1.1.66). Это подтвердилось полноразмерным секвенированием остальных семи генов. Сиквенс генома выделен-

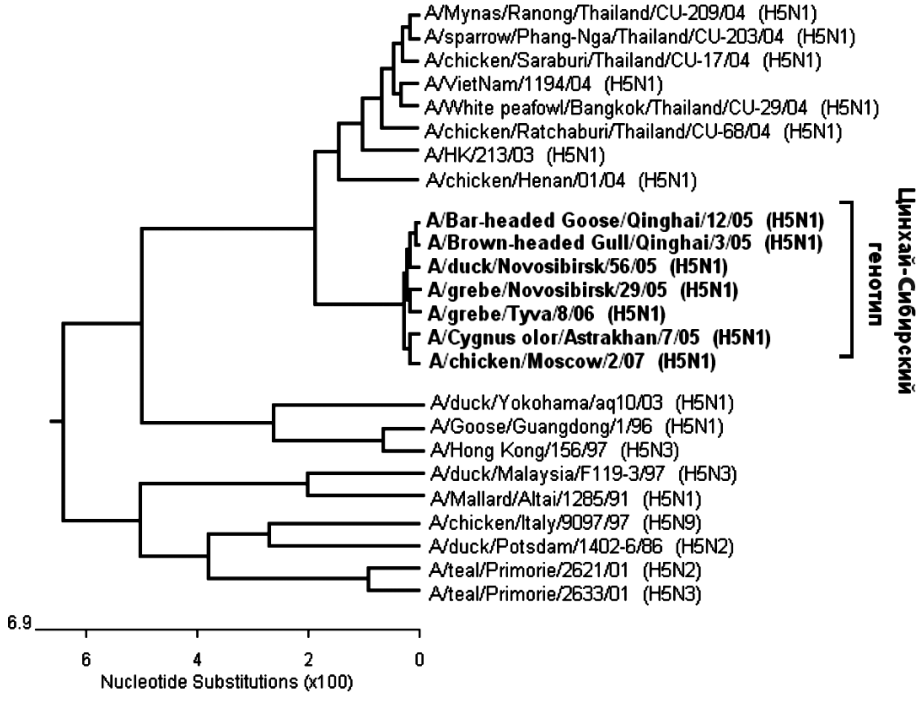


Рис. 1.1.66. Анализ штаммов высоковирулентного вируса гриппа A/H5N1, выделенных на территории России (2005–2007)

ных нами штаммов выявил ряд особенностей, коррелирующих с биологическими свойствами. Специфика аминокислотных последовательностей сайта протеолитического расщепления гемагглютинина определяет высокий уровень патогенности. Делеция в позициях 49–68 белка нейраминидазы указывает на принадлежность к генотипу Z с повышенным тропизмом к домашним птицам и потенциальной патогенностью для людей. Глутаминовая кислота в 92-й позиции белка NS1 определяет устойчивость к действию интерферона и повышенную вирулентность для свиней. Серин в 31-й позиции белка M2 указывает на чувствительность к ремантадину. Это единственная хорошая новость. Лизин в 627-й позиции белка PB2 определяет повышенный тропизм к клеткам млекопитающих, что объясняет способность изучаемых штаммов к репродукции в различных линиях клеток млекопитающих. Это очень опасно. Выявленные свойства проникшего на территорию России вируса свидетельствуют о его высоком патогенном потенциале в отношении и домашних птиц, и людей.

Осенью 2005 г. вирус выделен во время эпизоотии среди лебедей в дельте Волги, а в июне 2006 г. — от диких птиц в период обширной эпизоотии на оз. Убсу-Нур на границе Республики Тыва и Монголии. С весны 2005 г. до лета 2006 г. генетическая характеристика этого Цинхай-Сибирского генотипа не изменилась (см. рис. 1.1.66).

Итак, *как и когда проник высоковирулентный грипп А (H5N1) на территорию России и какова перспектива дальнейшего развития событий* (рис. 1.1.67)? Сначала слабопатоген-

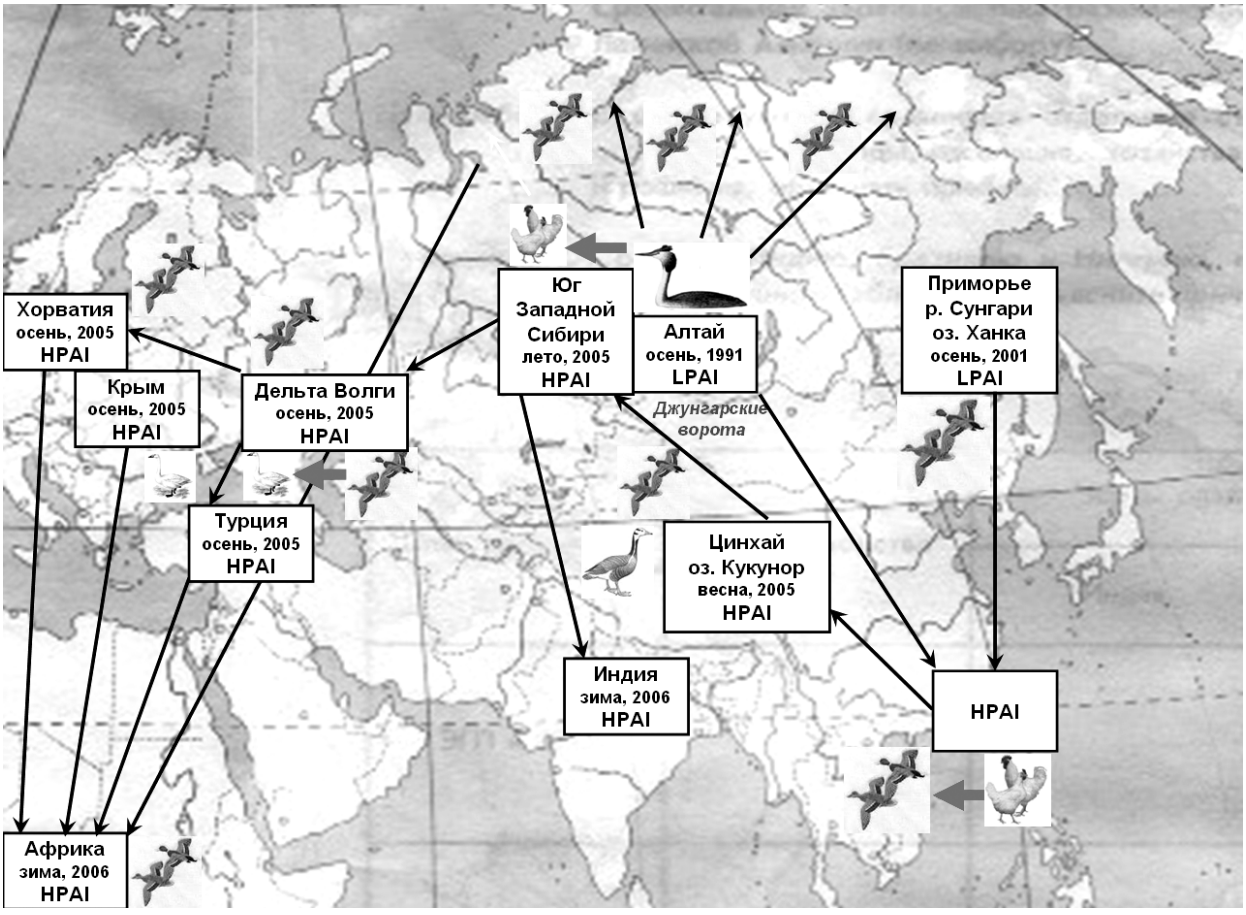


Рис. 1.1.67. Причины и последствия проникновения в Северную Евразию высокопатогенного вируса гриппа А (H5N1)

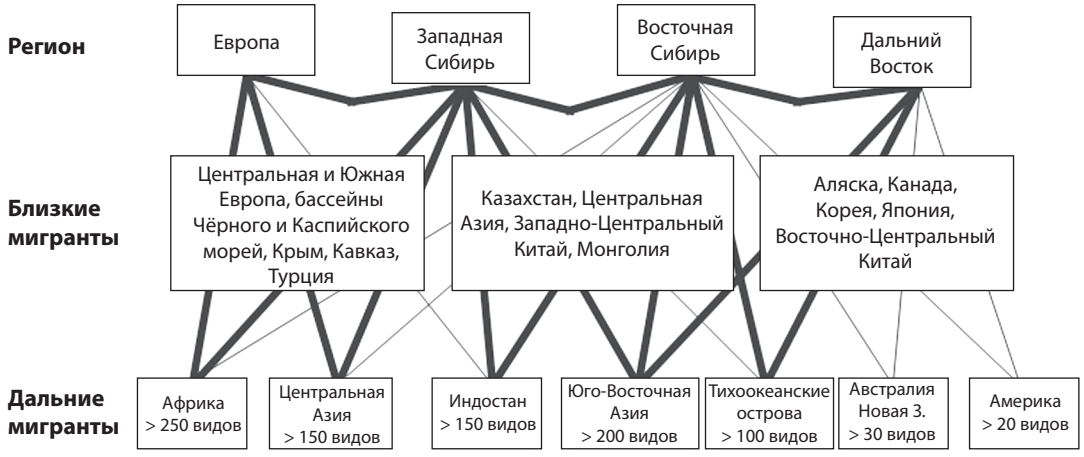


Рис. 1.1.68. Гнездовые и зимовочные ареалы птиц в Северной Евразии

ные штаммы, циркулирующие в Сибири и на Дальнем Востоке среди диких птиц, были занесены во время осенних миграций в места зимовок, в том числе и в страны Юго-Восточной Азии (рис. 1.1.68). Там они превратились в высокопатогенные и с дикими же птицами через Джунгарские ворота (тектоническое понижение между горными системами Тянь-Шаня и Монгольского Алтая) проникли в Западную Сибирь и резко активизировались в период появления молодняка птиц. А затем произошёл эпизоотический «взрыв» после попадания вируса в популяции домашних птиц. Высоковирулентные штаммы разлетелись с птицами в места гнездовий на территории более 10 млн км^2.

Третий прогноз заключался в том, что, когда осенью птицы полетят обратно в места зимовок через густонаселённые территории России и других стран, они вновь разнесут вирус. Так и произошло. Вирус долетел до европейских стран, Индии, Ближнего Востока, Африки. Вирусом заражены многие водоёмы в местах гнездовий и на путях пролёта. Вирус там сохранится долгое время. Каждый водоём, куда попали фекалии заражённых птиц, превращается в мину замедленного действия. Это можно сравнить с вовлечением в таёжный пожар торфяников. Во время миграций заражённые и здоровые птицы пролетают через эти «минные поля» — и события в будущем могут быть ещё более грозными.

Учитывая существенные межпопуляционные связи разных видов на путях перелётов и в местах зимовок, реально ожидать вовлечения в процесс диких, а за ними и домашних птиц и развития панзоотии на всех континентах. А когда высоковирулентные штаммы, циркулирующие сейчас среди диких птиц, вернутся к слабовирулентному фенотипу, сколько времени займёт этот процесс — месяцы или годы, — предсказать невозможно. Это предмет приоритетного изучения.

Проведённые исследования мы рассматриваем как модельные при изучении чрезвычайных эпидемических ситуаций, возникающих в результате природных факторов или криминальных действий. Рассмотренные ранее примеры свидетельствуют о высокой эффективности эколого-вирусологического подхода.

Литература

1. *Алексеев А.Н.* Система клещ-возбудитель и её эмерджентные свойства. — СПб.: РАН, 1993. — 203 с.
2. *Балашов Ю.С.* Кровососущие клещи (Ixodidea) — переносчики болезней человека и животных. — Л.: Наука, 1967. — 320 с.
3. *Бухарин О.В., Литвин В.Ю.* Патогенные бактерии в природных экосистемах. — Екатеринбург: УрО РАН, 1997. — 276 с.
4. *Дажо Р.* Основы экологии. — М.: Прогресс, 1975. — 416 с.
5. *Львов Д.К.* Экология вирусов // Вестн. АМН. — 1983. — № 12. — С. 71–82.

6. *Львов С.Д., Громашевский В.Л., Аристова В.А. и др.* Изоляция штаммов вируса Гета (Togaviridae, Alphavirus) в Северо-Восточной Азии // Вопр. вирусол. — 2000. — № 5. — С. 15–19.
7. *Львов Д.К., Дерябин П.Г., Аристова В.А. и др.* Атлас распространения возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации. — М.: НПЦ МЗ РФ, 2001. — 192 с.
8. *Львов Д.К., Ильичёв В.Д.* Миграции птиц и перенос возбудителей инфекции. — М.: Наука, 1978. — 271 с.
9. *Львов Д.К., Лебедев А.Д.* Экология арбовирусов. — М.: Медицина, 1974. — 184 с.
10. *Тимофеева А.А., Погребенко А.Г., Громашевский В.Л. и др.* Очаговость природных инфекций на острове Ионы в Охотском море // Зоол. журн. — 1974. — Т. 53. — № 6. — С. 906–911.
11. *Львов Д.К., Смирнов В.А., Громашевский В.Л. и др.* Выделение арбовируса Залив Терпения из клещей Ixodes (Ceratixodes) putus Pick.—Camb. 1878 в Мурманской области // Мед. паразитол. — 1973. — № 6. — С. 728–730.
12. *Львов Д.К., Тимофеева А.А., Громашевский В.Л. и др.* Экология вируса Сахалин на севере Дальнего Востока СССР // ЖМЭИ. — 1974. — Т. 18. — № 1. — С. 80–87.
13. *Львов Д.К., Тимофеева А.А., Лебедев А.Д.* Очаги арбовирусов на севере Дальнего Востока (построение гипотезы и её экспериментальная оценка) // Вестн. АМН СССР. — 1971. — № 2. — С. 52–64.
14. *Львов Д.К., Тимофеева А.А., Червонский В.И. и др.* Предположительно новый арбовирус «Тюлений», выделенный от клещей Ixodes putus с птичьего базара в Охотском море // Вопр. вирусол. — 1971. — № 2. — С. 180–184.
15. *Меттлер Л.Е., Грегг Т.Г.* Генетика популяций и эволюция. — М.: Мир, 1972. — 322 с.
16. *Павловский Е.Н.* Руководство по паразитологии. — М.—Л.: АН СССР. — 1946. — Т. 2. — 1022 с.
17. *Прилипов А.Г., Самохвалов Е.И., Львов Д.К. и др.* Генетический анализ вирусов Западного Нила, выделенных на юге Русской равнины // Вопр. вирусол. — 2001. — № 1. — С. 8–12.
18. *Уильямсон М.* Анализ биологических популяций. — М.: Мир, 1975. — 272 с.
19. *Цилинский Я.Я., Львов Д.К.* Популяционная генетика вирусов позвоночных. — М.: Медицина, 1977. — 192 с.
20. *Яшина Л.Н., Петров В.С., Вышемирский О.И. и др.* Характеристика вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки, циркулирующего в России и республиках Средней Азии // Вопр. вирусол. — 2002. — № 3. — С. 11–15.
21. *Grard G., Moureau G., Remi N. et al.* Genetic characterization of tick-borne flaviviruses: new insights into evolution, pathogenetic determinants and taxonomy // Virology. — 2007. — V. 367. — P. 86–92.
22. *Guglielmone A.A., Robbins R.G., Apanskevich D.A. et al.* The Argasidae, Ixodidae and Nuttalliellidae (Acari: Ixodida) of the world: a list of valid species names // Zootaxa. — 2010. — V. 2528. — P. 1–28.
23. *Henderson D.A.* Smallpox eradication — the final battle // J. Clin. Path. — 1975. — V. 28. — P. 843–849.
24. *Hoogstraal H., Aeschlimann A.* Tick-host specificity // Bull. Soc. Entomol. Suisse. — 1982. — V. 55. — P. 5–32.
25. *International* Catalogue of Arboviruses and certain other viruses of vertebrates // Ed. N. Karabatsos. — San-Antonio, Texas: Amyer. Soc. Trop. Med. Hyg., 1985. — 1146 p.
26. *Kuno G.* Transmission of arboviruses without involvement of arthropod vectors // Acta Virologica. — 2001. — V. 45. — P. 139–150.
27. *Lvov D.K.* Ecological soundings of the former USSR territory for natural foci of arboviruses // In: Arboviruses / Ed. D.K. Lvov. — Sov. Med. Rev.: Virology Rev. — Harwood Ac. Publ. GmbH. — 1993. — V. 5. — Part 3. — P. 1–47.
28. *Lvov D.K., Gromashevsky V.L., Skvortsova T.M. et al.* Arboviruses in high latitudes in the USSR // In: Arctic and Tropical arboviruses / Ed. E. Curstak. — Academic press, 1979. — P. 221–227.
29. *Lvov D.K., Sazonov A.A., Gromashevsky V.L. et al.* «Paramushir», a new Arbovirus, isolated from ticks in nesting sites of birds on the island in the North-Western part of the Pacific ocean basin // Asch. Virol. — 1976. — V. 51. — P. 157–161.
30. *Lvov D.K., Timopheeva A.A., Gromashevsky V.L. et al.* «Okhotskiy» virus, a new arbovirus of the Kemerovo group isolated from Ixodes (Ceratixodes) putus Pick.-Camb. 1878 in the Far East // Arch. Ges. Virosforsch. — 1973. — V. 41. — P. 160–164.
31. *Lvov D.K., Timopheeva A.A., Chervonski V.I. et al.* Tuleniy virus. A new Group B arbovirus isolated from Ixodes (Ceratixodes) putus Pick.-Camb. 1878 collected on Tuleniy Island, Sea of Okhotsk // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1971. — V. 20. — № 3. — P. 456–460.
32. *Lvov D.K., Timopheeva A.A., Chervonski V.I. et al.* The ecology of Sakhalin virus in the north of the Far East of the USSR // J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol. — 1974. — V. 18. — № 1. — P. 87–95.
33. *Lvov D.K., Timopheeva A.A., Chervonski V.I. et al.* «Zaliv Terpeniya» virus, a new Uukuniemi group arbovirus isolated from Ixodes (Ceratixodes) putus Pick.-Camb. 1878 on Tyuleniy Island (Sakhalin region) and Commodore Islands (Kamchatka region) // Arch. Ges. Virusforsch. — 1973. — V. 41. — P. 165–169.
34. *Lvov D.K., Timopheeva A.A., Smirnov V.A. et al.* Ecology of tick-borne viruses in colonies of birds in the USSR // Med. Biol. — 1985. — V. 53. — P. 325–330.

35. *Lvov S.D.* Natural virus foci in high latitudes of Eurasia // In: Arboviruses / Ed. D.K. Lvov. — Sov. Med. Rev.: Virology Rev. — Harwood Ac. Publ. GmbH. — 1993. — V. 5. — Part 3. — P. 137–186.
36. *Marin M.S., Zanotto P.M., Gritsun T.S. et al.* Phylogeny of TYU, SRE, and CFA virus: different evolutionary rates in the genus Flavivirus // Virology. — 1995. — V. 206. — № 2. — P. 1133–1139.
37. *O'Connor S.M., Taylor C.E., Hughes J.M.* Emerging infections determinants of chronic diseases // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 7. — P. 1051–1057.
38. *Parkinson A.J.* The International Polar Year, 2007–2008, an opportunity to focus on infectious diseases in Arctic regions // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — P. 1–3.
39. *Webster R.G., Laver W.G.* Further evidence to support a recombinational event in the origin of new pandemic influenza viruses // In: The influenza / Ed. E. Kilbourne. — New York; San-Francisco: Academic press, 1975. — V. 7. — P. 299–308.

1.1.4. Структурные компоненты и химический состав вирионов (*Гараев М.М.*)

Элементарной единицей, сохраняющей свойства вируса, является вирион. Вирионы по своей организации могут быть простыми, которые состоят из двух химических соединений (нуклеиновой кислоты и белков), и сложными. Простые вирионы представляют собой комплекс нуклеиновой кислоты и белка, который получил название *капсида*. В составе сложных вирионов помимо капсида присутствует оболочка, которая представляет собой фрагменты двуслойных клеточных мембран хозяйских клеток, обогащённых вирусными белками. Для вирионов характерна высокая упорядоченность в укладке и организации его компонентов. В связи с этим некоторые простые вирусы способны к формированию кристаллов. Примером таких кристаллов могут служить кристаллы ВТМ, среди вирусов животных — кристаллы вируса ящура.

Нуклеиновые кислоты вирионов. В отличие от клеток вирусы могут использовать в качестве носителя генетической информации молекулы как ДНК, так и РНК, которые выполняют функции генома. При этом в составе вириона, как правило, присутствует только один тип нуклеиновой кислоты. Известно одно исключение — цитомегаловирус, в составе вириона которого присутствует помимо геномной дцДНК и некоторое количество молекул вирусных мРНК. Высокое разнообразие вирусных нуклеиновых кислот, по-видимому, отражает самые ранние этапы эволюционных событий, на которых шёл отбор генетического носителя, что, вероятно, свидетельствует об архаичности этой группы биологических объектов. Вирусный геном может быть представлен одноцепочечными или двуцепочечными молекулами РНК или ДНК. Нуклеиновые кислоты могут быть линейными или кольцевыми. Вирусный геном может быть представлен одной или несколькими молекулами нуклеиновых кислот, в этом случае говорят о фрагментированном вирусном геноме.

Если размер вгДНК широко варьирует, то на величину размера вгРНК имеется ряд ограничений, связанных с особенностями репликации РНК и её стабильностью. В живых системах отсутствуют механизмы репарации РНК, в связи с этим возможности безошибочной репликации протяжённых молекул РНК резко падают и одновременно возрастает вероятность возникновения одноцепочечных разрывов фосфодиэфирных связей, что будет приводить к нестабильности генома. Эти факторы приводят к ограничению максимального размера геномов РНК-содержащих вирусов, которые редко превышают 20–30 тыс. н.о.

вгДНК. Протяжённость вгДНК варьирует в широких пределах: от 2–3 до 250 тыс. н.о. Самые большие вирусные геномы содержат несколько сотен генов, а самые маленькие — информацию, достаточную для синтеза лишь нескольких белков.

В структуре геномных вирусных ДНК всегда присутствует несколько функциональных участков, которые обеспечивают репликацию, транскрипцию и транспорт генома к месту сборки.

Первый функциональный участок генома, обеспечивающий репликацию вируса, обычно называют *ori* (от англ. *origin* — начало). Появление такого участка обусловлено тем обстоятельством, что для эффективной рабо-

ты ДНК-полимераз требуется затравка со свободным 3′-гидроксилом, так как ДНК-полимеразы способны только удлинять имеющуюся затравку и не способны инициировать синтез *de novo*. В простейшем варианте ген *ori* — это участок ДНК для инициации работы праймазы (затравочной РНК-полимеразы). У некоторых вирусов в качестве затравки используется т.н. *концевой белок*, например у представителей группы аденовирусов для инициации репликации — 5′-терминальный TP-белок (p55).

Основной репликативной формой ДНК являются двуцепочечные кольцевые молекулы. Однако вгДНК могут быть представлены в виде двуцепочечных или одноцепочечных структур и резко отличаться от репликативной двуспиральной кольцевой структуры. Для перевода вгДНК в репликативную в составе вгДНК широко представлены специальные последовательности — прямые и инвертированные повторы, которые за счёт процессов рекомбинации обеспечивают формирование репликативных кольцевых структур.

Второй очень важный структурный *компонент генома* — это участки, которые обеспечивают доставку и упаковку вирусной ДНК в капсид.

Третий функциональный домен вирусных ДНК — это участки, обеспечивающие процессы транскрипции генетического материала. Сюда входят промоторы, энхансеры, участки терминации транскрипции, сигналы полиаденилирования, участки, обеспечивающие сплайсинг и посттранскрипционную модификацию РНК.

И наконец, в составе любой вгДНК присутствуют уникальные кодирующие последовательности вирусных генов. Необходимо отметить, что у вирусов эукариотических организмов синтезирующаяся мРНК способна обеспечить синтез только одной полипептидной цепочки, т.е. имеет свойства моноцистронной матрицы, хотя может содержать кодирующие последовательности для нескольких полипептидов. Генам свойственно расположение как на одной кодирующей цепочке ДНК, так и мозаично на разных цепях двуцепочечных молекул.

вгРНК. Из известных в настояще время вирусов человека и животных геном 80% вирусов содержит РНК. Использование РНК в качестве носителя генетической информации является уникальной особенностью вирусов. Структура вгРНК чрезвычайно разнообразна. У вирусов обнаружены одноцепочечные и двуцепочечные, линейные, фрагментированные и кольцевые РНК. Как правило, геном РНК-содержащих вирусов гаплоидный, за исключением ретровирусов, у которых он представлен двумя молекулами идентичных РНК и является диплоидным. По указанным ранее причинам размеры вгРНК имеют существенные ограничения и не превышают 30 тыс. н.о.

По своему происхождению одноцепочечные РНК (оцРНК) могут представлять либо мРНК (РНК позитивной полярности — $РНК^+$), способную обеспечить синтез белков на рибосомах, либо РНК негативной полярности ($РНК^-$), которая обычно возникает в качестве интермедиата при репликации вгРНК. Исключение составляют ретровирусы, у которых в качестве репликативного интермедиата выступает ДНК-копия вгРНК. Необходимо отметить, что $вгРНК^+$ после введения в чувствительные клетки способна вызывать инфекционный процесс, в результате которого формируются полноценные вирусные частицы. Впервые инфекционность вирусных РНК была продемонстрирована Х. Френкель-Конратом и соавт. в 1957 г., а также А. Гиреом и Г. Шраммом в 1958 г. с использованием вгРНК ВТМ. $вгРНК^-$ не обладает инфекционностью. Например, вгРНК вирусов гриппа, парамиксовирусов, рабдовирусов, представленная минус-цепями, полностью лишена инфекционной активности. У этих вирусов для инфекционности необходим комплекс вгРНК с вирусными белками, способными обеспечить эффективную транскрипцию. Таким образом, инфекционность вгРНК зависит от её происхождения и функций.

Структурная организация вгРНК находится в полном соответствии с их полярностью. $вгРНК^+$, которая выполняет функции мРНК, имеет все специфические структурные особенности, характерные для матриц трансляции: 5′-концевой нуклеотид модифицирован присоединением 5′-метилгуанозинового остатка (5′-^{m7}G), получившего название *кэпа* (от англ.

cap — шапка). 3′-конец таких вгРНК обычно снабжён poly(A)-последовательностью, характерной для мРНК эукариот. Имеются последовательности, обеспечивающие связывание с рибосомой, участки регуляции и терминации трансляции. В последовательностях вгРНК$^+$ можно также обнаружить последовательности, обеспечивающие специфическое взаимодействие с вирусными белками, участвующими в сборке вирусных частиц. За счёт этого осуществляется высокоселективное попадание в состав вирионов только вгРНК. У некоторых вирусов с РНК$^+$-геномом мы можем наблюдать некоторые отклонения от приведённой схемы. В частности, вгРНК вируса полиомиелита на 5′-конце вместо канонической структуры кэпа содержит терминальный белок VPg, присоединённый к концевому остатку урацила. У некоторых групп вирусов отсутствует poly(A)-фрагмент на 3′-конце. вгРНК$^-$ лишены всех характерных для мРНК атрибутов посттранскрипционной модификации (кэпа, poly(A)-последовательностей и т.д.).

Обычно у одного вида вируса геном бывает представлен только одним типом РНК — либо позитивной, либо отрицательной полярности. Однако имеется ряд вирусов, имеющих т.н. *амбиполярный геном* (например, у флебовирусов из трёх сегментов РНК один имеет отрицательную полярность, а два — амбиполярны). Это означает, что мРНК являются фрагментами как геномной, так и комплементарной ей цепей. Сходная ситуация наблюдается и у аренавирусов.

Среди вирусов животных, растений, грибов и бактерий широко распространены вирусы, имеющие в качестве генома двуцепочечную РНК (дцРНК). Этот необычный для клетки тип нуклеиновой кислоты впервые обнаружен у реовирусов. Вирусы, содержащие подобный геном, называют *диплорнавирусы*. Одной из особенностей диплорнавирусов является фрагментированное состояние генома. Так, геном реовирусов состоит из 10 фрагментов, ротавирусов — из 11 фрагментов.

Укладка нуклеиновых кислот в составе вириона носит строго упорядоченный характер, который обеспечивается за счёт образования комплексов нуклеиновой кислоты с т.н. *нуклеокапсидными белками*. Помимо вирусных нуклеиновых кислот в составе вирионов могут присутствовать и клеточные нуклеиновые кислоты. В составе вирионов обнаруживают рРНК (28S, 18S), тРНК и низкомолекулярные РНК (4S, 5S). В случае аренавирусов в составе вириона присутствуют целые рибосомные субъединицы. Появление клеточных компонентов в составе вирионов часто отражает процессы случайного захвата клеточного материала при сборке вирионов. Однако в ряде случаев такое включение клеточных компонентов является необходимым условием поддержания инфекционности вирусов.

Белки. Вторым существенным компонентом вирусной частицы являются белки. Принято различать структурные и неструктурные белки. К первым относятся белки, которые входят в состав вириона и участвуют в формировании основных компонентов вирусной частицы. Неструктурными называются вирусные белки, которые принимают участие в процессах репродукции вирусов внутри инфицированной клетки и, как правило, отсутствуют в составе вирионов. Основываясь на топографии полипептидов в структуре вириона, различают ***капсидные белки***, которые находятся и участвуют в формировании вирусного капсида, и ***суперкапсидные белки***, входящие в состав вирусных оболочек.

Капсидные белки. Набор капсидных белков различен у сложных и простых вирусов. Это обусловлено тем, что у сложных вирусов рецепторные белки расположены в оболочке вируса, а у простых находятся в составе капсида. Среди капсидных белков выделяется группа полипептидов, образующих комплекс с вирусными нуклеиновыми кислотами. Эти белки получили название *нуклеокапсидных, или NP-белков*. Как правило, это небольшие по размерам белки 5–15 кДа, имеющие высокий положительный заряд и часто содержащие специальные последовательности для взаимодействия с нуклеиновыми кислотами. Следующая группа белков — *собственно капсидные, или сердцевинные, белки*, которые выполняют роль защиты («футляра») для комплексов ну-

клеиновая кислота—нуклеокапсидный белок и формируют основную структуру капсида. Это среднего размера белки с молекулярной массой 15–40 кДа. Характерным в их строении является наличие высокого процента β-слоёв, которые формируют многослойные складчатые структуры. У простых вирусов в составе капсида также находятся *поверхностные, или рецепторные, белки*. Для этих белков характерны доменная структурная организация и наличие многочисленных остатков аминосахаров, ковалентно связанных с остатками аспарагина (N-гликозилирование) или оксосодержащих аминокислот (О-гликозилирование) в участках гликозилирования. Основная роль этих белков состоит в специфическом рецепторном взаимодействии с клетками-мишенями, чем, собственно, и достигается уровень специфичности вирусов по отношению к разным клеткам, органам, тканям, и видам биологических объектов. Одной из функций данных белков является формирование сложных субъединичных комплексов, которые формируют различного рода выросты, «шипы» на поверхности вириона и тем самым обеспечивают существенное увеличение эффективного радиуса вирусной частицы. Размеры шипов могут достигать 7–10 нм. Вторая функция поверхностных белков — это обеспечение внедрения вирусного генетического материала (интернализация) в клетки-мишени после их узнавания за счёт рецепторного взаимодействия. В составе капсида также можно обнаружить *вирусоспецифические ферменты*, которые принимают участие в процессах транскрипции, репликации вирусного генома, а также белки, определяющие топографию мест репликации и транкрипции вируса в клетках, — *«пилотные» белки* (от англ. *pilot proteins*).

Суперкапсидные белки. У сложных вирусов все поверхностные белки перенесены из капсида в суперкапсид (оболочку) вируса. В связи с этим они получили название суперкапсидных белков. Среди суперкапсидных белков выделяют три основных полипротеина: 1) *наружний белок* — выполняет функции рецепторного белка; 2) *мембранный белок* — обеспечивает интернализацию вируса; 3) *матриксный белок* — выполняет структурные функции и выстилающий внутреннюю поверхность мембраны. Нередко функции наружного и мембранного белков объединены в пределах одной молекулы. Функции наружного белка могут выполнять сложные белковые комплексы, образованные из нескольких субъединиц. В некоторых случаях для интернализации вируса необходима ферментативная активность, и в связи с этим среди мембранных белков могут находиться вирусоспецифические ферменты.

Помимо *вирусоспецифических белков*, в составе вирионов обнаруживают *клеточные белки*. В первую очередь это белки, связанные с клеточными мембранами (рецепторы, иммунологические маркёры, белки главного комплекса гистосовместимости и т.д.). Ряд вирусов содержат рибосомные белки в составе захваченных рибосом. Некоторые ДНК-содержащие вирусы включают гистоны в ассоциации с вгДНК. В составе вирионов сложных вирусов можно обнаружить элементы цитоскелета клетки. Подчас обнаружение клеточных белков связано со случайным захватом этих белков в процессе сборки вирионов. Однако в некоторых случаях эти белки выполняют важные для вируса функции. Например, *клеточный белок циклофилин А* составляет более 30% всех белков вириона ВИЧ-1. Сборка вирионов при отсутствии этого белка приводит к появлению неинфекционных вирусных частиц.

Липиды и полисахариды. Липиды обнаруживаются только в составе сложных вирусов, крайне редко — у простых и, как правило, локализуются в оболочке вируса, являясь по своему происхождению фрагментами клеточных двуслойных мембран. В большинстве случаев приобретение вирусом липидной мембраны связано с процессами почкования при выходе вирионов из клеток. В связи с этим липидный состав отражает тип клеток, использованных вирусом для своего размножения, и в среднем включает 50–60% различных фосфолипидов и 20–30% разных фракций холестерина. Липиды составляют 15–35% сухого веса вирусных частиц.

Липиды играют существенную роль:

1) стабилизируют структуру вирусной частицы;

2) определяют конформацию суперкапсидных белков;
3) имеют определённое защитное значение не только как фактор физической защиты от внешней среды, но и защиты от взаимодействия с противовирусными антителами;
4) принимают непосредственное участие в процессах интернализации вириона.

Поэтому экстракция липидов органическими растворителями, поверхностно-активными веществами приводит к потере инфекционности вирусных частиц. Однако, ряд сложных вирусов (поксвирусы, гепаднавирусы), имеющих в своём составе липиды, оказываются нечувствительными к обработке эфиром. Это связано с тем, что включение липидных компонентов в состав вириона у этих вирусов осуществляется не за счёт почкования, а за счёт инвагинации мембран в состав вириона, в результате чего у этих вирусов не формируется дифференцированной липидной мембраны.

Углеводный состав вирионов определяется присутствием гликозидных остатков в структуре гликопротеидов. Процесс гликозилирования вирусных белков является одним из вариантов посттрансляционной модификации, который осуществляется в аппарате Гольджи инфицированной клетки. Этому процессу подвержены в основном суперкапсидные белки оболочечных вирусов. В качестве углеводного компонента выступают глюкоза, галактоза, манноза, N-ацетилглюкозамин, N-ацетилгалактозамин, фруктоза и N-ацетилнейраминовая (сиаловая) кислота. Суммарное количество углеводов в составе вириона может достигать 10–13%, в то время как отдельные гликопротеиды после удаления гликозидных остатков уменьшают свою молекулярную массу более чем вдвое. Гликозилирование поверхностных белков обеспечивает их защиту от воздействия протеаз, а также от связывания с противовирусными антителами. Гликозилирование оказывает влияние и на правильную упаковку поверхностных белков.

Литература

1. *Жданов В.М.* Эволюция вирусов. — М.: Медицина, 1990. — 363 с.
2. *Тихоненко Т.И.* Биохимия вирусных частиц. — М.: Медицина, 1977. — С. 45–87.
3. *Villarreal L.P.* Viruses and the evolution of life. — Washington: ASM Press, 2005. — P. 89–115.
4. *Virus* Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — 1327 p.

1.1.5. Стратегия генома и репродукция вирусов (*Каверин Н.В.*)

Биологической системе, способной к размножению (клетке или вирусу), необходим для жизнедеятельности набор белков, обладающих специфическими функциями (ферментативной, структурной и т.д.). Свойства белка зависят от последовательности аминокислот в полипептидной цепи, а эта последовательность, в свою очередь, определяется последовательностью нуклеотидных звеньев в генетическом материале — в ДНК или РНК. Каждому белку соответствует ген, представляющий собой участок нуклеотидной цепи. Совокупность генов, вместилище всего генетического материала клетки или вируса, называют **геномом**. Схему последовательности событий, которые приводят к реализации генетической информации, т.е. к образованию вирусных белков, а также к репликации носителя генетической информации (ДНК или РНК), называют **стратегией генома**.

В клетке хранилищем генетической информации является дцДНК, образующая двойную спираль. Для реализации этой информации двойная спираль ДНК должна быть расплетена, после чего на одной из нитей, как на матрице, синтезируется комплементарная ей нить РНК. РНК, содержащую информацию, необходимую для синтеза белков, называют **информационной, или матричной, РНК (мРНК)**. **Транскрипция** — это синтез мРНК на ДНК-матрице. **Трансляция** — это процесс, когда нить мРНК «прочитывается» рибосомой, которая синтезирует белок, причём каждый нуклеотидный триплет является сигналом для включения одной аминокислоты в полипептидную цепь бел-

ка. Последовательность нуклеотидов в мРНК называют **позитивной, или «плюс»-последовательностью**. Соответственно та нить ДНК, которая ей комплементарна (и которая используется в качестве матрицы при синтезе мРНК), содержит негативную, или «минус»-последовательность. Этот ряд событий, который можно выразить формулой ДНК-(транскрипция)–мРНК-(трансляция)–белок, является одним из двух компонентов стратегии клеточного генома. Он обеспечивает создание всего набора белков, необходимых для жизнедеятельности клетки. Второй элемент клеточной стратегии — репликация ДНК, т.е. воспроизведение клеточного генома. При репликации, как и при транскрипции, нити ДНК расплетаются, но в этом случае в отличие от транскрипции на каждой из нитей образуется комплементарная ей нить ДНК, что и приводит к удвоению генома. Этот процесс может быть выражен формулой «ДНК-(репликация)–ДНК» [1].

Этой простой схемой описывается стратегия любой клетки, но далеко не любого вируса. Даже у ДНК-содержащих вирусов стратегия может быть более сложной, потому что лишь некоторые вирусы содержат, подобно клеточной хромосоме, линейную дцДНК. Геном других ДНК-содержащих вирусов представлен иными формами ДНК, и стратегия генома имеет особенности. Стратегия генома РНК-содержащих вирусов ещё более резко отличается от клеточной стратегии. Для её характеристики приходится расширить понимание таких терминов, как «репликация» и «транскрипция». **Репликацией** в этом случае называют воспроизведение РНК-генома, независимо от того, используется ли при этом в качестве матрицы РНК или ДНК, а **транскрипцией** — синтез только тех молекул вирусной РНК, которые способны функционировать как мРНК, т.е. транслироваться рибосомой с образованием вирусных белков.

У большой группы семейства РНК-содержащих вирусов геном представлен $РНК^+$. Среди вирусов позвоночных почти все позитивно-нитевые вирусы имеют геном, представляющий собой единую полинуклеотидную нить. У некоторых из них, например у вирусов семейства *Picornaviridae* и *Flaviviridae*, вгРНК, попав в клетку, сразу же транслируется рибосомой с образованием полного набора вирусных белков (рис. 1.1.69, *А*). В эукариотических клетках обычно каждая молекула клеточной мРНК транслируется с образованием одного белка. Вирусу приходится решать сложную задачу: необходимо в результате трансляции одной молекулы РНК получить несколько белков. Эту задачу вирус решает посредством синтеза полипротеина, который затем разрезается вирусными (у вирусов сем. *Picornaviridae*) или клеточными и вирусными (у вирусов сем. *Flaviviridae*) протеазами на отдельные белковые молекулы. У некоторых вирусов процесс разрезания начинается раньше, чем завершится синтез всей нити полипротеина, т.е. полипротеин в целом виде в клетке не образуется. Среди индивидуальных вирусных белков есть структурные белки, предназначенные для включения в состав новых вирусных частиц, и неструктурные белки, среди которых важную роль играет вирусная РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp) [3]. Этот фермент осуществляет репликацию РНК. Сначала проходит первый акт репликации, при котором вгРНК$^+$ используется в качестве матрицы для образования комлементарных ей РНК$^-$. Затем проходит второй акт репликации: на РНК$^-$ образуются новые РНК$^+$. Они, в свою очередь, служат матрицами для образования новых РНК$^-$, и этот процесс может повторяться несколько раз. Новые РНК$^+$ участвуют не только в репликации, но также и в трансляции. Именно при трансляции новых РНК$^+$ образуется основная масса вирусных белков. На поздней стадии цикла репродукции часть РНК$^+$ включается в состав вирусных частиц нового поколения, которые выходят в межклеточное пространство и заражают новые клетки.

У другой группы семейства (например, у *Togaviridae* и *Coronaviridae*) РНК после проникновения в клетку транслируется не вся (см. рис. 1.1.69, *Б*). Рибосома начинает трансляцию с 3′-конца молекулы РНК, но до 5′-конца она не доходит. У вирусов сем. *Coronaviridae* транслируется только начальный участок. При этом образуется вирусная RdRp. У *Togaviridae* транслируется участок, составляющий приблизительно $^2/_3$ вирусного генома. При этом обра-

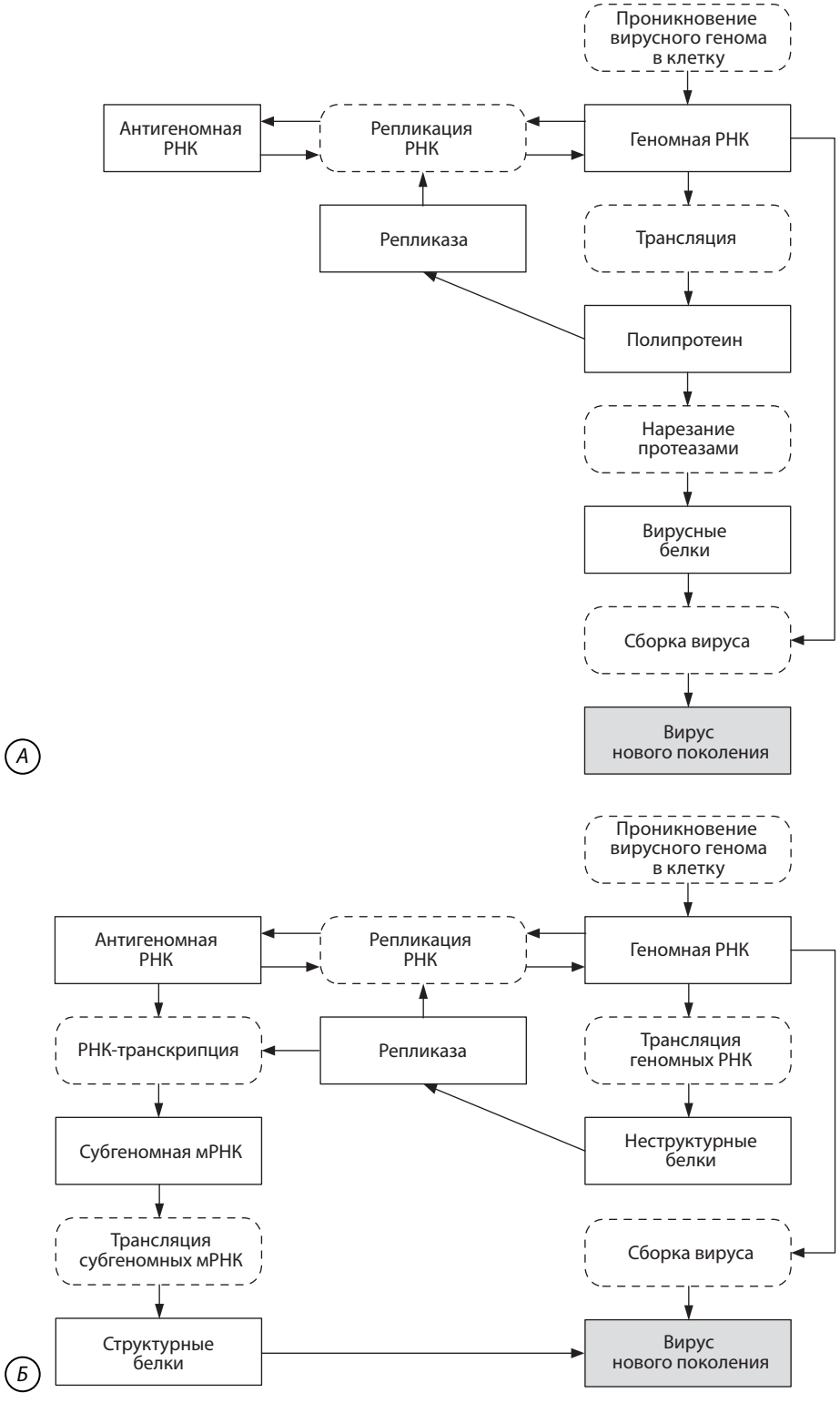


Рис. 1.1.69. Схема репродукции вирусов с РНК$^+$-геномом:
А — Picornaviridae и Flaviviridae; Б — Togaviridae и Coronaviridae

зуются как RdRp, так и другие белки, необходимые для репликации РНК. Затем проходит первый акт репликации, образуются РНК$^-$. Они служат матрицей как для синтеза новых геномных РНК$^+$ — гРНК$^+$ (второй акт репликации), так и для синтеза сгмРНК. У *Togaviridae* субгеномная матричная РНК (сгмРНК) соответствует той части генома, которая недоступна для рибосомы при трансляции вгРНК. Эта сгмРНК транслируется с образованием полипротеина — предшественника структурных вирусных белков. У *Coronaviridae* образуется целое семейство сгмРНК, каждая из которых короче более длинной на один ген. В каждой из таких сгмРНК доступен для трансляции только первый, 5′-концевой, ген, что позволяет обходиться без полипротеина, поскольку при трансляции каждой сгмРНК образуется лишь один белок.

Особое место среди позитивно-нитевых вирусов занимает сем. *Retroviridae*. Их геном представлен РНК$^+$, но она не транслируется рибосомой. Вместе с вгРНК$^+$ в клетку попадает содержащийся в вирусной частице фермент — обратная транскриптаза [6]. Этот фермент синтезирует на матрице вгРНК$^+$ комплементарную ей нить ДНК$^-$ (рис. 1.1.70). Затем тот же фермент синтезирует ДНК$^+$, завершая, таким образом, синтез дцДНК, содержащей всю генетическую информацию вируса. Поскольку фермент обладает не только ДНК-синтезирующей активностью, но ещё и рибонуклеазной, он в ходе синтеза ДНК гидролизует вгРНК. Вирусоспецифическая дцДНК, содержащая всю генетическую информацию вирусного генома, транспортируется в ядро и встраивается в клеточную хромосомную ДНК (превращаясь в т.н. *провирус*). После этого клеточная ДНК-

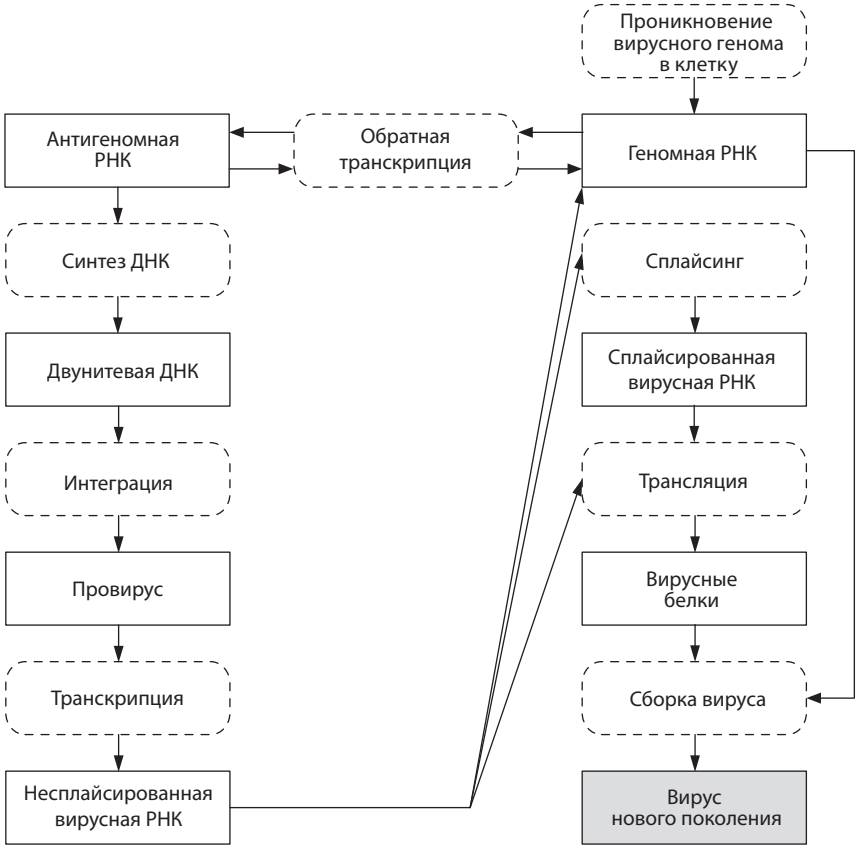


Рис. 1.1.70. Схема репродукции ретровирусов (*Retroviridae*)

зависимая РНК-полимераза II, нормальной функцией которой является синтез клеточных пре-мРНК, синтезирует на провирусной матрице вирусоспецифические мРНК. Часть из них подвергается в ядре сплайсингу с образованием сгмРНК. После выхода из ядра в цитоплазму мРНК транслируются с образованием вирусных белков, а затем полноразмерные, не подвергшиеся сплайсингу молекулы новой вгРНК включаются в состав вирусных частиц нового поколения.

У другой группы вирусных семейств геном представлен оцРНК$^-$ (рис. 1.1.71, *А*). У вирусов 4 семейств, объединённых в отряд *Mononegavirales*, вирусная частица содержит единую (несегментированную) нить вгРНК$^-$. Она ассоциирована с вирусным белком, который называют **белок N, или NP** (от англ. *nucleoprotein*). Рибонуклеопротеиновый тяж свернут в спираль, которая, в свою очередь, свернута в клубок или в спираль второго порядка, образующую внутреннюю часть вирусной частицы (нуклеокапсид). Внешняя часть вирусной частицы образована липопротеиновой оболочкой, в которой липидный слой пронизан трансмембранными вирусными белками, образующими внешнюю поверхность вируса, а внутренняя поверхность липидного слоя устлана вирусным мембранным (или матриксным) белком. В нуклеокапсиде, помимо вгРНК и белка NP, содержится фермент — вирионная транскриптаза. По своей функции этот фермент является RdRp. После слияния вирусной оболочки с клеточной мембраной нуклеокапсид оказывается в клетке, и вирионная транскриптаза начинает транскрипцию вгРНК с образованием индивидуальных вирусных мРНК. Для этого не требуется устранения белка NP. В отличие от РНК$^+$-вирусов полного «раздевания» вгРНК не происходит, что не мешает транскриптазе осуществлять транскрипцию вгРНК. Транскриптаза следует от 3′-конца гРНК к 5′-концу, последовательно транскрибируя вирусные гены. Синтез каждой мРНК завершается на терминирующем участке соответствующего гена, и транскриптаза, пройдя межгенный участок, начинает транскрипцию следующего гена. Синтезированные мРНК транслируются, идёт накопление вирусных белков. Когда их концентрация достигает определённого уровня, белок NP начинает связываться с синтезируемой РНК, и это служит для транскриптазы сигналом к изменению характера её работы. Транскриптаза перестаёт распознавать межгенные участки, и вместо отдельных коротких мРНК синтезируется полноразмерная гРНК$^+$, полностью комплементарная гРНК$^-$. По ходу синтеза она связывается с белком NP, образуя структуру, сходную с нуклеокапсидом, но содержащую РНК$^+$. Эта РНК$^+$, в свою очередь, используется вирусной транскриптазой в качестве матрицы для синтеза новых гРНК$^-$, которые включаются в состав нуклеокапсидов и либо подвергаются транскрипции, либо используются для новых актов репликации. Новосинтезированные белки вирусной оболочки попадают в плазматическую мембрану и образуют в ней участки, к которым транспортируются содержащие гРНК$^-$ нуклеокапсиды, после чего происходит «почкование» вируса и выход вирусных частиц из клетки [2].

Процессы транскрипции и репликации у вирусов сем. *Rhabdoviridae*, *Paramyxoviridae* и *Filoviridae* проходят в цитоплазме, а у *Bornaviridae* — в ядре. В последнем случае часть молекул мРНК подвергается сплайсингу, что увеличивает разнообразие вирусных белков за счёт сдвига рамки трансляции. У *Paramyxoviridae* и *Filoviridae* увеличение объёма генетической информации достигается за счёт использования при трансляции разных инициирующих кодонов, не совпадающих по фазе считывания, а также за счёт «проскальзывания» транскриптазы на определённых участках при синтезе мРНК, в результате чего в полинуклеотидную цепь включаются дополнительные нуклеотиды, и рамка трансляции мРНК оказывается сдвинутой.

У некоторых семейств оцРНК-содержащих вирусов РНК представлена не единой молекулой, а несколькими РНК-сегментами. Количество сегментов может составлять от 2 (у вирусов сем. *Arenaviridae*) до 8 (у некоторых вирусов сем. *Orthomyxoviridae*). Каждый сегмент кодирует либо один вирусный белок, как большинство генов *Orthomyxoviridae*, либо два, либо даже не-

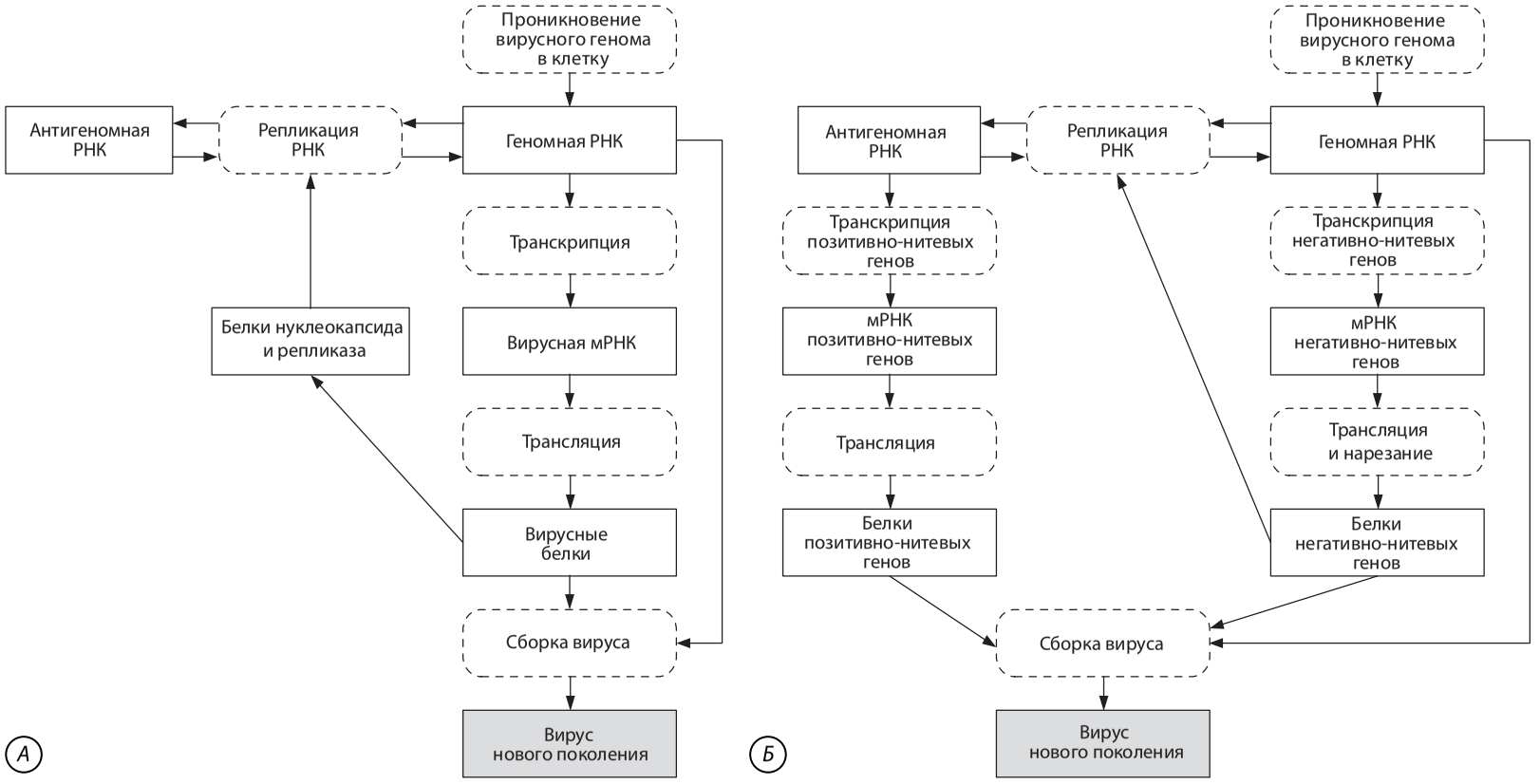


Рис. 1.1.71. Схема репродукции вирусов с РНК$^{-}$-геномами (*А*) и амбиполярными РНК-геномами (*Б*)

сколько белков. У вирусов сем. *Orthomyxoviridae* транскрипция и репликация осуществляются в клеточном ядре, и возможность кодирования двух белков одним и тем же геном обеспечивается сплайсингом. Например, у вируса гриппа А некоторые молекулы мРНК, транскрибированной с гена М, подвергаются сплайсингу, в результате которого трансляция мРНК после первых 9 триплетов идёт в иной фазе, нежели трансляция тех мРНК, которые не подверглись сплайсингу. При трансляции мРНК, которая не подверглась сплайсингу, образуется белок М1, а при трансляции сплайсированной мРНК — белок М2. У вирусов сем. *Bunyaviridae*, репликация и транскрипция которых осуществляется в цитоплазме, сплайсинг, естественно, отсутствует, но трансляция в разных рамках считывания тем не менее имеет место. В этом случае в мРНК имеются два инициирующих кодона в разных рамках считывания, так что инициация трансляции, начатая с каждого из них, приводит к синтезу разных белков (белки N и NS_s у вирусов рода *Bunyavirus*). Кроме того, у вирусов сем. *Bunyaviridae* трансляция некоторых мРНК приводит к образованию полипротеина с его последующим разрезанием.

Если у негативно-нитевых вирусов с несегментированным геномом, входящих в порядок *Mononegavirales*, каждая мРНК комплементарна участку одного гена, а $РНК^+$, образующаяся при репликации, комплементарна всему геному, то у вирусов с сегментированным геномом каждый РНК-сегмент не только транскрибируется, но и реплицируется совершенно автономно, без связи с другими сегментами. Поэтому у вирусов с сегментированным геномом не только мРНК, но и те $РНК^+$, которые участвуют в репликации, представляют собой комплементарные копии индивидуальных геномных сегментов. Тем не менее между молекулами мРНК и $РНК^+$-транскриптами, участвующими в репликации, имеются различия. У вирусов сем. *Orthomyxoviridae* мРНК на 5′-конце имеет добавочный 5′-концевой участок длиной 10–14 н.о., содержащий на 5′-^{m7}G (кэп). Вирусная транскриптаза «похищает» этот участок у клеточных пре-мРНК, отщепляя его и используя в качестве праймера при синтезе вирусных мРНК. Кроме того, транскриптаза при синтезе мРНК завершает синтез, не дойдя до конца гРНК-матрицы. В результате молекулы мРНК имеют «лишний» участок на 5′-конце, но не содержат участка, соответствующего нескольким последним нуклеотидам гРНК-сегмента. Напротив, $РНК^+$-транскрипты, участвующие в репликации, являются полными и точными комплементарными копиями геномных РНК-сегментов.

Некоторые вирусы сем. *Bunyaviridae* (роды *Phlebovirus* и *Tospovirus*), а также все вирусы сем. *Arenaviridae* используют особую стратегию генома (см. рис. 1.1.71, *Б*), называемую **амбиполярной, или амбисенс-стратегией** (от англ. *ambisense* — двусторонний). У этих вирусов некоторые участки геномных сегментов представляют собой $РНК^-$, а другие — $РНК^+$. Так, у вирусов рода *Phlebovirus* малый сегмент гРНК (S-сегмент) содержит в 3′-концевой части негативно-нитевой участок, соответствующий гену белка N, тогда как в 5′-концевой части того же сегмента находится позитивно-нитевая последовательность, соответствующая гену белка NS_s. Она содержит открытую рамку считывания (ORF) белка NS_s, но не может быть транслирована рибосомой, поскольку в отличие от мРНК для рибосомы недоступна, будучи ассоциирована с белком нуклеокапсида. После проникновения вгРНК в клетку вирионная транскриптаза транскрибирует только негативно-нитевые гены. Затем, после накопления вирусных белков, начинается репликация РНК. Образующиеся при этом молекулы РНК, полностью комплементарные геномному S-сегменту, содержат участок, соответствующий гену белка NS_s, но уже в негативно-нитевой форме. Теперь этот участок может быть транскрибирован, и при транскрипции образуется мРНК для белка NS_s. Несмотря на столь серьёзное отличие в стратегии генома, вирусы рода *Phlebovirus* характеризуются многими общими свойствами с вирусами других родов сем. *Bunyaviridae*, которые являются обычными негативно-нитевыми вирусами. Вирусы сем. *Arenaviridae* содержат два геномных сегмента, причём каждый сегмент имеет как негативно-нитевой, так и позитивно-нитевой участок, и оба сегмента используют амбисенс-стратегию.

У вирусов, включающих дцРНК, геном содержит два (сем. *Birnaviridae*) или несколько

(сем. *Reoviridae*) РНК-сегментов. Вирусные частицы имеют транскриптазу, которая после проникновения вируса в цитоплазму транскрибирует $РНК^-$-нить с образованием $РНК^+$-транскриптов. Последние сначала функционируют как мРНК, подвергаясь трансляции с образованием вирусных белков, а потом используются вновь синтезированными молекулами транскриптазы в качестве матрицы для синтеза новых $РНК^-$, что приводит к образованию дцРНК нового поколения.

Стратегия генома ДНК-содержащих вирусов (за исключением вирусов сем. *Hepadnaviridae*) сходна в основных чертах со стратегией генома клетки, поскольку реализация генетической информации происходит по схеме ДНК → мРНК → белок. Однако сама геномная ДНК (гДНК) у вирусов намного разнообразнее, чем ДНК клетки. У многих вирусов ДНК-геном представлен, как и у клетки, линейной дцДНК. Однако у ряда семейств он образован оцДНК или кольцевой дцДНК. У вирусов, содержащих линейную оцДНК (сем. *Parvoviridae*), гДНК имеет на конце аутокомплементарный участок, который при репликации образует двуцепочечную шпильку, с которой и начинается синтез комплементарной нити ДНК. Даже у некоторых вирусов, содержащих линейную дцДНК, механизм репликации отличается от механизма репликации клеточной ДНК. Вирусы сем. *Poxviridae* имеют линейный ДНК-геном, причём концы нитей ДНК соединены ковалентной связью. При репликации необходимо возникновение разрыва, с которого и начинается синтез новой ДНК, что делает механизм синтеза ДНК у вирусов сем. *Poxviridae* сходным с репликацией ДНК у оцДНК-содержащих вирусов в отношении стадий процесса репликации [5]. У вирусов сем. *Adenoviridae* репликация осуществляется не посредством синтеза коротких фрагментов на двух нитях ДНК (фрагменты Оказаки), как у клеточных ДНК, а посредством синтеза полноразмерной нити гДНК с вытеснением одной из нитей гДНК из двойной спирали [4]. У вирусов с кольцевой ДНК, а также у вирусов сем. *Herpesviridae*, ДНК которых имеет линейную структуру в вирусной частице, но в клетке замыкается в кольцо, репликация идёт по типу «катящегося кольца» с образованием длинной конкатемерной цепи, в ней геномы соединены «конец в конец», и которая затем разрезается, образуя индивидуальные геномы.

ДНК-содержащие вирусы различаются по клеточной локализации репликации и транскрипции вирусного генома. У большинства ДНК-содержащих вирусов эукариот эти процессы протекают в клеточном ядре. У вирусов сем. *Herpesviridae* вирусная ДНК проникает в ядро, где подвергается транскрипции, которую осуществляет вирусный фермент — ДНК-зависимая РНК-полимераза II. Но при этом транскрибируются лишь некоторые вирусные гены. Синтезированные молекулы вирусной мРНК транспортируются в цитоплазму, транслируются рибосомами, и образовавшиеся вирусные белки переносятся в ядро. Некоторые из них обладают функцией деблокирования вирусных генов, в результате чего ещё одна группа генов становится доступной для транскрипции. Среди белков, кодируемых этими генами, — вирусная ДНК-полимераза. Она осуществляет репликацию ДНК. Новосинтезированная ДНК полностью доступна для транскрипции. Такая последовательность событий называется **каскадной регуляцией**. Использование клеточной РНК-полимеразы II для транскрипции, как и синтез собственной ДНК-полимеразы, вообще характерно для ДНК-содержащих вирусов, имеющих ядерную локализацию репликации и транскрипции. Напротив, у вирусов сем. *Poxviridae*, у которых репликация и транскрипция генома протекают в цитоплазме, оба эти процесса осуществляются вирусными ферментами, причём транскриптаза, инициирующая транскрипцию вирусного генома, присутствует в вирусной частице и вносится в клетку при заражении вместе с гДНК.

Вирусы сем. *Hepadnaviridae* занимают особое место среди ДНК-содержащих вирусов. Их геном представлен частично дцДНК, причём концы нитей замкнуты в кольцо нековалентной связью. В ядре клетки вгДНК достраивается до полного кольца клеточной ДНК-полимеразой, после чего транскрибируется клеточной РНК-полимеразой II. Часть транскриптов используется как мРНК для синтеза вирусных белков. Один из этих белков обладает функцией обратной транскриптазы, т.е. он способен

синтезировать ДНК на вирусной РНК-матрице. Часть РНК-транскриптов комплементарна всей ДНК$^-$-нити, т.е. содержит всю генетическую информацию вирусного генома. Эта полноразмерная, соответствующая всему геному нить РНК служит матрицей для синтеза гДНК, который осуществляется вирусной обратной транскриптазой. Таким образом, у вирусов сем. *Hepadnaviridae* репликация ДНК проходит через стадию, на которой вирусный геном представлен в форме РНК. Эта особенность вирусов сем. *Hepadnaviridae* сближает их с ретровирусами, у которых тоже при репликации чередуются стадии, на которых вирусный геном присутствует поочерёдно в виде РНК и ДНК [4].

Приведённые примеры иллюстрируют, хотя и не исчерпывают, разнообразие стратегий, используемых вирусами в ходе их жизнедеятельности. Реализация разных вариантов стратегии генома будет более подробно описана при характеристике вирусов конкретных семейств.

Литература

1. *Рис Э., Стернберг М.* Введение в молекулярную биологию. — М.: Мир, 2002. — С. 19–24.
2. *Assenberg R., Delmas O., Morin B. et al.* Genomics and structure/function studies of Rhabdoviridae proteins involved in replication and transcription // Antiviral Res. — 2010. — V. 87. — P. 149–161.
3. *Lescar J., Canard B.* RNA-dependent RNA polymerases from flaviviruses and Picornaviridae // Curr. Opin. Struct. Biol. — 2009. — V. 19. — P. 759–767.
4. *Liu H., Naismith J.H., Hay R.T.* Adenovirus DNA replication // Curr. Top, Microbiol. Immunol. — 2003. — V. 272. — P. 131–164.
5. *Schramm B., Locker J.K.* Cytoplasmic organization of poxvirus DNA replication // Traffic. — 2005. — V. 6. — P. 839–846.
6. *Telesnitsky A., Goff S.P.* Reverse transcription and the generation of retrovirus DNA // In: Retroviruses / Eds. J.M. Coffine, S.H. Hughes, H.E. Varmus. — Cold Spring Harbor Press, 1997. — P. 121–160.

1.1.6. Генетические взаимодействия вирусов (*Каверин Н.В.*)

Взаимодействия между вирусами возникают в условиях смешанной инфекции, когда два (или более) вируса, родственных или неродственных, заражают одну и ту же клетку. Различают генетические и негенетические взаимодействия вирусов. К генетическим взаимодействиям, которые составляют предмет настоящей главы, относят только такие, в результате которых происходит обмен генетического материала и возникают геномы, содержащие гены обоих вирусов-родителей.

К генетическим взаимодействиям относят рекомбинацию и реассортацию. Рекомбинация — это обмен частями генома, включающий ковалентное встраивание участка (или участков) генома одного вируса в геном другого. По молекулярному механизму различают гомологичную и негомологичную рекомбинацию. При гомологичной рекомбинации участок вирусного генома, на котором происходит рекомбинационное событие, идентичен у вирусов-родителей, тогда как при негомологичной рекомбинации нет необходимости в такой идентичности или даже сходстве нуклеотидной последовательности. Реассортация — это обмен геномными сегментами без ковалентного встраивания и возможный только у вирусов с геномом, представляющим собой раздельные сегменты, каждый из которых включает один или несколько генов (вирусы с сегментированным геномом). Важно, что до того, как термин «реассортация» вошёл в научный обиход, рекомбинацией называли любой обмен генами, включая и те явления, характеризующиеся сейчас как «реассортация».

И рекомбинацию, и реассортацию на протяжении долгого времени исследовали только генетическими методами, регистрируя распределение мутаций у вирусного потомства при смешанной инфекции. Для вирусов позвоночных первые данные о распределении признаков при двухфакторном скрещивании, указывающие на реассортацию, были получены при смешанном заражении куриных эмбрионов двумя вирусами гриппа А. При этом было показано, что весьма значительная часть потомства имеет признаки, полученные от разных вирусов-родителей. Эти данные послужили основанием для первых предположений о сегментированном характере генома вирусов гриппа. Для вирусов, геном которых, как мы знаем теперь, не сегментирован,

а представлен единой макромолекулой нуклеиновой кислоты, данные о том, что небольшая часть вирусного потомства при смешанной инфекции может содержать гены как одного, так и другого вируса-родителя, были первым указанием на образование рекомбинантных геномов. Такие наблюдения были сделаны в отношении как РНК-содержащих, *так* и ДНК-содержащих вирусов. Была отмечена различная частота образования рекомбинантов при скрещивании разных пар мутантов, что указывало на корреляцию частоты рекомбинации с расстоянием в геноме между мутациями. Это наблюдение послужило основой для составления генетических карт. С начала 1980-х годов стали появляться прямые молекулярно-биологические доказательства наследования генетической информации от двух вирусов-родителей по данным секвенирования нуклеиновых кислот [2].

К настоящему времени реассортация описана для всех РНК-содержащих вирусов с сегментированным геномом, включая негативно-нитевые вирусы (*Orthomyxoviridae*, *Bunyaviridae*), амбисенс-вирусы (*Arenaviridae*, *Phlebovirus* из *Bunyaviridae*), и вирусы с геномом, представленным дцРНК (*Reoviridae*). Рекомбинация зафиксирована и детально исследована у многих семейств ДНК-содержащих вирусов и у большинства семейств РНК-содержащих вирусов, имеющих несегментированный геном. У вирусов с сегментированным геномом, помимо реассортации, возможна и настоящая рекомбинация. Она описана для хантавирусов (*Bunyaviridae*) и весьма вероятна у вирусов гриппа, у которых пока не рассмотрена рекомбинация между двумя вирусами в пределах одного геномного сегмента, но показан обмен генетическим материалом между разными сегментами одного и того же вируса, что указывает на существование механизма, способного осуществить истинную рекомбинацию (а не только реассортацию) между разными вариантами вируса гриппа.

Среди РНК-содержащих вирусов рекомбинация наиболее полно исследована на модели полиовируса. Опыты двух- и трехфакторного скрещивания мутантов полиовируса выявили аддитивность частот рекомбинаций по избранным парам признаков, что позволило расположить эти признаки в линейном порядке и построить генетическую карту вируса. Сама возможность образования жизнеспособных рекомбинантов указывала на точность рекомбинации, т.е. на образование рекомбинантных геномов без выпадений (делеций) или вставок. Для объяснения такой точности рекомбинационного события была выдвинута гипотеза рекомбинации по механизму смены матриц [8]. Эта модель предполагает, что при синтезе комплементарной цепи РНК сначала в качестве матрицы используется одна молекула РНК, а затем RdRp вместе с синтезированным начальным участком РНК переходит на другую РНК-матрицу, на которой и завершается синтез рекомбинантной молекулы РНК. Очевидно, что согласно этой модели для рекомбинации обязательно нужна репликация РНК. Действительно, необходимость репликации для образования рекомбинантов была показана. Было также продемонстрировано влияние мутаций в гене вирусной RdRp на эффективность рекомбинации. Поэтому механизм смены матриц признаётся основной моделью, по которой происходит образование рекомбинантов у РНК-содержащих вирусов. Однако недавние исследования, выполненные сначала на модели РНК-содержащих фагов [5], а затем для полиовируса [1], показали, что возможны и другие механизмы. Оказалось, что инициировать инфекцию можно двумя фрагментами вирусной РНК, соответствующими молекуле вирусной РНК с разрывом в области гена полимеразы. Для того чтобы такие фрагменты инициировали инфекцию, они должны в клетке соединиться в единую молекулу, что указывает на способность клеточных РНК-лигаз соединять фрагменты вгРНК. Эти данные указывают на возможность использования полиовирусом нерепликативного механизма рекомбинации. Аналогичные данные были получены для вирусов рода *Pestivirus* сем. *Flaviviridae*. Тем не менее основным механизмом рекомбинации у позитивно-нитевых вирусов по-прежнему считают смену матриц.

Вирусы сем. *Retroviridae* (геном у них в вирусной частице представлен РНК, но репро-

дукция включает стадию, на которой вирусная генетическая информация присутствует в клетке в виде ДНК) тоже используют для рекомбинации механизма смены матриц. Вирусы этого семейства содержат в составе вирусной частицы фермент — обратную транскриптазу (ОТ), который проникает в клетку вместе с вгРНК и осуществляет в цитоплазме синтез вирусоспецифической ДНК, используя гДНК в качестве матрицы. Именно на этой стадии происходят рекомбинационные события. Геном вирусов сем. *Retroviridae* диплоидный, т.е. в каждой вирусной частице содержатся две молекулы вгРНК. ОТ начинает синтез ДНК на одной из них, вблизи от 5′-конца. Дойдя до 5′-конца, она переходит вместе с новосинтезированным участком ДНК на другую молекулу гРНК и транскрибирует её, начиная с 3′-конца. Таким образом, у вирусов этого семейства смена матриц является частью естественного механизма обычной репликации, а не только молекулярной основой рекомбинации, как у полиовируса. Эта особенность придаёт ретровирусам высокую способность к образованию рекомбинантов при смешанной инфекции. Для рекомбинации у ретровирусов необходимы два цикла репродукции. На первом цикле в результате смешанной инфекции образуются вирусные частицы, у которых в диплоидном геноме каждая из двух молекул вгРНК получена от разных вирусов-родителей. На втором цикле репродукции ОТ при синтезе ДНК может несколько раз перейти с одной геномной РНК-матрицы на другую, образуя рекомбинантную нить ДНК. Сигналом для таких переходов могут служить разрывы в полинуклеотидной цепи гРНК, а также участки замедления или остановки ОТ, сигналами для которых являются участки РНК с выраженной вторичной структурой. Возможны и прямые переходы на другую матрицу, не зависящие от разрывов или сигналов приостановки синтеза. Такие переходы могут возникать в результате образования дуплексов между комплементарными участками новосинтезированной ДНК и второй (нетранскрибируемой в данный момент) молекулой гРНК [10]. Высокая частота актов перехода транскриптазы с одной РНК-матрицы на другую приводит к мозаичной структуре рекомбинантной ДНК. Поэтому у ретровирусов не наблюдается зависимости между расстоянием между мутациями в геноме и частотой рекомбинации по определённому маркеру в отличие от полиовируса, у которого вероятность рекомбинационного события низка и, как правило, при одном акте репликации происходит не более чем одна смена матриц.

Вирусы, геном которых представлен ДНК, используют при рекомбинации (в отличие от РНК-содержащих вирусов) те же механизмы, лежащие в основе перестроек клеточного генома. Это прежде всего механизм разрыва и воссоединения двунитевой ДНК.

Первыми семействами ДНК-содержащих вирусов, у которых рекомбинация была зарегистрирована, а затем детально проанализирована, были сем. *Adenoviridae*, *Herpesviridae* и *Poxviridae*. Для этих семейств наиболее полно описаны феноменология и механизмы ДНК-рекомбинации.

Важную роль в исследовании рекомбинации сыграло обнаружение образования рекомбинантов между аденовирусом и вирусом SV40, относящимся к сем. *Polyomaviridae*, т.е. двумя неродственными ДНК-содержащими вирусами [9]. Присутствие части генома вируса SV40 в вирусных частицах аденовируса 7 было сначала выявлено по косвенным признакам, причём первоначально предполагали, что в препаратах вируса содержится ДНК SV40, заключенная в аденовирусный капсид. Однако оказалось, что имеет место рекомбинация, при которой участок аденовирусной ДНК замещён отрезком ДНК SV40, соответствующей 75% генома этого вируса. В дальнейшем были получены разнообразные рекомбинанты с участками аденовирусной ДНК и ДНК SV40 в разных соотношениях и разной локализации, в том числе недефектные вирусные частицы, содержавшие полный геном аденовируса и участок генома SV40. Рекомбинанты аденовируса с SV40 нашли широкое применение при картировании геномов обоих вирусов.

Не менее большое значение для исследования структуры аденовирусного генома имело получение рекомбинантов между разными

аденовирусами. Впервые возможность такой рекомбинации была показана А.Д. Альтштейном и соавт. (1968), доказавшими возможность реассортации между аденовирусами человека и обезьян. В дальнейшем для исследования структуры аденовирусного генома было применено двухфакторное скрещивание между ts-мутантами аденовируса 5. У ts-мутантов аденовирусов корреляция между частотой рекомбинации и расстоянием между мутациями в гДНК выражено достаточно чётко, но эта корреляция характерна у аденовирусов только для точечных мутантов, к которым относятся по большей части ts-мутанты. У мутантов, имеющих делеции и вставки, эта корреляция нарушена, что связывают с изменением частоты ошибок ДНК-полимеразы, ведущих к актам рекомбинации, в области делеций и вставок. Рекомбинация у аденовирусов тесно связана с процессом репликации ДНК, при котором у вирусов этого семейства одна из цепей дцДНК вытесняется из дуплекса новообразованной нитью. Эта вытесненная оцДНК может связываться с комплементарными участками в районе расплетания нитей реплицирующейся ДНК, что и ведёт к обмену участками генома, причём в процессе разрыва и восстановления связей принимают участие репарационные механизмы клетки [6].

У большинства вирусов сем. *Herpesviridae* (в частности, у всех вирусов подсем. *Alphaherpesvirinae*) рекомбинация является необходимым компонентом процесса репликации генома. В отличие от ретровирусов, у которых связь репликации с рекомбинацией обусловлена использованием механизма смены матриц при репликации, у многих вирусов сем. *Herpesviridae* в линейной дцДНК имеются два участка, L и S, находящиеся в разных молекулах ДНК в различной взаимной ориентации. Между участками, а также на конце участка S имеются инвертированные повторы — соответственно внутренний (IR) и концевой (TR). Именно наличие повторов обеспечивает осуществление инверсий взаимной ориентации участков L и S в ходе репликации ДНК, причём эти инверсии происходят в результате актов рекомбинации между инвертированными повторами [12]. Репликация генома альфагерпесвирусов протекает в клеточном ядре. Она начинается с циркуляризации линейной вгДНК, после чего кольцевой геном служит матрицей для синтеза новых гДНК, осуществляемого по типу «катящегося кольца», в результате чего образуется очень большая конкатемерная ДНК, содержащая много геномных последовательностей, ковалентно связанных «конец в конец». Некоторые из этих конкатемерных структур могут быть не линейными, а ветвистыми. Конкатемеры разрезаются на отдельные геномные ДНК. Инверсия взаимной ориентации участков генома, осуществляемая посредством разрывов и воссоединений ДНК на участках инвертированных повторов, происходит уже на стадии образования конкатемерных структур [11]. При смешанной инфекции этот процесс ведёт образованию рекомбинантных вирусов. Такая рекомбинация осуществляется по механизму гомологичной рекомбинации, требующей значительного сходства последовательностей ДНК скрещиваемых вирусов области рекомбинационного события. Поэтому между близкородственными вирусами (например, разными штаммами вируса герпеса человека, HSV-1) она идёт с высокой частотой (до 30%). Между более отдалённо родственными вирусами (например, HSV-1 и HSV-2) рекомбинации происходят с намного меньшей частотой, а между ещё более отдалёнными, такими, как герпесвирус крупного рогатого скота 1 (BoHV-1) и герпесвирус коз 1 (CpHV-1), не наблюдаются совсем. Однако гомологичная рекомбинация, в механизме которой важную роль играет сходство последовательности нуклеотидов в ДНК вирусов-родителей, не является единственным типом рекомбинации у *Herpesviridae*. Наблюдается, хотя и со значительно меньшей частотой, и негомологичная (или «незаконная») рекомбинация, при которой гомология нуклеотидных последовательностей не имеет значения. Сопоставление нуклеотидных последовательностей ДНК разных герпесвирусов показывает, что оба типа рекомбинации (гомологичная и негомологичная) сыграли существенную роль в эволюции вирусов этого семейства [12].

У вирусов сем. *Poxviridae* репликация осуществляется в цитоплазме. Это ограничивает

возможности участия клеточных механизмов в процессах рекомбинации. Рекомбинация у *Poxviridae* возникает в результате образования гетеродуплексов, причём отсутствие процесса репарации в цитоплазме повышает вероятность того, что формирование гетеродуплекса приведёт к рекомбинации. Молекулярный механизм рекомбинации у *Poxviridae* тесно связан с инициацией репликации, которая у вирусов этого семейства начинается со сложной перестройки конца линейной молекулы ДНК. У *Poxviridae* две цепи ДНК соединены на конце дуплекса ковалентной связью, и в концевой области имеется несколько прямых повторов. Для начала репликации необходимо возникновение разрыва в одной из нитей ДНК в районе повторов, приводящее к разворачиванию концевой шпильки и удлинению дуплекса путём достройки второй нити на развернутом участке. В дальнейшем в этом районе образуется репликативная вилка. Именно на начальной стадии репликации возможно образование гетеродуплекса, ведущее к получению рекомбинантного генома [7].

Реассортация, характерная для вирусов с сегментированным геномом, не требует в отличие от рекомбинации образования геномных структур, содержащих ковалентно связанные участки генома разных вирусов. Поэтому, будучи в чисто генетическом аспекте явлением, близким к рекомбинации, она имеет совершенно иной молекулярный механизм, связанный не с репликацией, а со сборкой вирусной частицы на поздней стадии инфекции. Для вирусов сем. *Orthomyxoviridae* и *Reoviridae*, геном которых представлен значительным количеством сегментов, подбор сегментов в состав вирусной частицы является высокоупорядоченным процессом, обеспечивающим присутствие только одной копии каждого сегмента в вирусной частице. Механизм, лежащий в основе взаимного распознавания сегментов при сборке, не вполне ясен, но само распознавание и его высокая точность продемонстрированы достаточно убедительно. Для вирусов гриппа показано, что в распознавании участвуют концевые участки РНК-сегментов длиной 100–180 н.о., включающие как некодирующий участок сегмента, так и начальную часть кодирующей последовательности. При смешанной инфекции, вызванной двумя близкими вариантами вируса гриппа А, продуцируемая популяция вируса содержит набор реассортантов с весьма разнообразными сочетаниями генов, унаследованных от того или другого вируса-родителя. Вероятность попасть в состав формирующегося вируса может несколько варьировать для разных сегментов, унаследованных от того или другого вируса-родителя, но она всегда достаточно высока [13]. Поэтому популяция вируса при смешанной инфекции содержит набор реассортантов с весьма разнообразными сочетаниями генов, полученных от того или другого вируса-родителя. Это не значит, что все реассортанты будут одинаково жизнеспособными. Хотя каждый сегмент вгРНК может оказаться включенным в состав вируса, далеко не каждое сочетание генов благоприятно, поскольку белки, кодируемые этими генами, могут быть функционально не вполне совместимы. Так, у вирусов гриппа А гликопротеины вирусной оболочки — гемагглютинин и нейраминидаза — должны иметь определённое функциональное соответствие в отношении сродства гемагглютинина к клеточным рецепторам и ферментативной активности нейраминидазы. Реассортанты, у которых эти белки не вполне подходят друг другу, поскольку их гены получены от разных родителей, имеют низкий уровень репродукции [3]. Такие ограничения могут иметь большое значение в природных условиях, поскольку реассортация лежит в основе появления новых антигенных вариантов вируса гриппа А, в том числе вызывающих глобальные эпидемии (пандемии).

Литература

1. *Агол В.И., Гмыль А.П.* Многообразие механизмов РНК-рекомбинации // Молек. биол. — 2005. — Т. 39. — С. 618–632.
2. *Романова Л.И., Викторова Е.Г., Тольская Е.А. и др.* Первичная структура области перекреста в геноме двух межтиповых рекомбинантов полиовируса // Биоорганическая химия. — 1985. — Т. 11. — С. 1685–1687.
3. *Руднева И.А., Ильюшина Н.А., Шилов А.А. и др.* Функциональные взаимодействия между гликопротеинами вируса гриппа // Молекулярная биология. — 2003. — Т. 37. — С. 34–40.

4. *Altstein A.D., Dodonova N.N., Vassilieva N.N. et al.* Hybrid of monkey and human adenoviruses // J. Virol. — 1968. — V. 2. — P. 488–493.
5. *Chetverin A.B.* The puzzle of RNA recombination // FEBS Lett. — 1999. — V. 460. — P. 1–5.
6. *Domingo E.* Virus evolution // In Fields Virology, 5th edition / Eds. D.M. Knipe, P.M. Howley. — Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007.
7. *Epstein L.H., Young C.S.* Adenovirus homologous recombination does not require expression of the immediate-early E1a gene // J. Virol. — 1991. — V. 65. — P. 4475–4479.
8. *Fisher C., Parks R.J., Lauzon M.L. et al.* Heterologous DNA formation associated with the replication and replication in poxvirus-infected cells // Genetics. — 1991. — V. 129. — P. 7–18.
9. *Kirkegaard K., Baltimore G.* The mechanism of recombination in poliovirus // Cell. — 1986. — V. 47. — P. 433–443.
10. *Lewis A.M.* SV40 in adenovirus vaccines and adenovirus-SV40 recombinants // Dev. Biol. Stand. — 1998. — V. 94. — P. 207–216.
11. *Negroni V., Buc H.* Mechanisms of retroviral recombination // Ann. Rev. Genet. — 2001. — V. 35. — P. 275–302.
12. *Thiry E., Meurens F., Muylkens B. et al.* Recombination in alphaherpesviruses // Rev. Med. Virol. — 2005. — V. 15. — P. 89–103.
13. *Umene K.* Mechanism and application of genetic recombination in herpesviruses // Rev. Med. Virol. — 1999. — V. 9. — P. 171–182.
14. *Varich N.L., Gitelman A.K., Shilov A.A. et al.* Deviation from the random distribution pattern of influenza A virus gene segments in reassortants produced under non-selective conditions // Arch. Virol. — 2008. — V. 153. — P. 1149–1154.

1.1.7. Взаимодействие вирусов с клетками (*Жирнов О.П.*)

Взаимодействие вируса с клеткой составляет одну из фундаментальных проблем вирусологии и лежит в основе понимания многих механизмов патогенеза вирусных болезней. В этом взаимодействии можно выделить три основных процесса. Во-первых, это процесс репликации вируса и его способность гармонично использовать клеточные механизмы для своего размножения. Его изучение способствует пониманию не только вирусологических, но и базовых биологических механизмов и их регуляции. Во-вторых, процесс дисрегуляции клеточного метаболизма, который возникает под влиянием вируса и может развиваться по типу трансформации или повреждения и истощения и приводить либо к трансформации и иммортализации, либо, наоборот, к гибели клеток соответственно. Этот процесс определяет исход вирусного инфицирования клетки и лежит в основе развития патологического процесса; познание его механизмов позволяет понять, каков патогенез болезни и вирусоспецифических поражений при размножении вируса в различных тканях и органах. В-третьих, взаимодействие вируса с клеткой вызывает программированную клеточную защитную реакцию, которая направлена против вируса для спасения инфицированной клетки и соседних с ней клеток. При этом отмечают ещё и четвёртый процесс: в ходе эволюции вирусы выработали контрмеханизмы не только для блокирования различных этапов этой клеточной реакции, но и её использования для усиления своего размножения. Исход такого противостояния клетки и вируса определяет тяжесть заболевания и отражает патогенный потенциал вируса. Таким образом, выделяют *четыре* главных направления (которые далее будут рассмотрены подробно) в реализации вирус-клеточного взаимодействия: 1) внедрение вирусов в клетки-мишени и роль клеточных факторов; 2) механизмы вирусиндуцированной гибели клеток; 3) репликация вирусов и клеточная аутофагия; 4) система ИФН и вирус-клеточное противостояние. Механизмы же блокирования апоптоза и способности клеток к неограниченному росту (иммортализация клеток) при трансформации опухолеродными вирусами можно проследить в обзоре E. White [32].

1. Внедрение вирусов в клетки-мишени и роль клеточных факторов. Чтобы инфицировать клетку, вирус первоначально осуществляет поиск чувствительной клетки-мишени, прикрепляется к её поверхности и через многоступенчатый путь внедряется в неё. На этом пути вирус проходит её наружную плазматическую мембрану, освобождается от своей белковой (у икосаэдрических вирусов) или липидобелковой (у оболочечных вирусов) оболочки

(процесс «раздевания») и транспортирует свой генетический аппарат (ДНК или РНК) к определённому клеточному компартменту — сайту репликации вирусного генома. На каждом этапе этого маршрута вирус использует тот или иной клеточный механизм и специфическим для вируса способом интегрируется в него для выполнения своей программы внедрения в клетку и инициации инфекции.

Первый этап взаимодействия вируса с клеткой — это *адсорбция вируса на поверхности клеток*. Вирусы распознают определённые структуры на клеточной поверхности и специфически прикрепляются к ним посредством своих специализированных рецепторных белков, расположенных на поверхности вирионов. Такая рецепторная специфичность лежит в основе избирательного заражения клеток определённого типа и регулирует клеточный тропизм вируса. Спектр клеточных структур, которые используются вирусами для адсорбции, довольно разнообразен и включает белки, углеводные структуры и гликолипиды. Эти структуры очень часто выполняют акцепторную функцию для физиологических лигандов сигнальных клеточных путей, поэтому прикрепление к ним вируса может повреждать или активировать соответствующие биохимические пути и изменять метаболизм клеток. В качестве клеточных рецепторов вирусами используются белки CD4 (ВИЧ), HveA (герпесвирусы), ангиотензинконвертирующий фермент (тяжёлый острый респираторный синдром — ТОРС, вирус гастроэнтерита), белок клеточной адгезии JAM-1 (реовирусы), внутриклеточный адгезивный белок ICAM-1 (риновирусы), интегрины (эховирусы), CD46 (вирус краснухи), CD55 (эховирусы, вирусы Коксаки В), CD155 (полиовирус), клеточный рецептор ламинина (вирус Синдбис), CAR (вирусы Коксаки А и В, аденовирусы), β_3-интегрин (буньявирусы), рецептор фактора роста нейронов (вирус бешенства), α-дистрогликан (аренавирусы) и др. [11]. Из углеводных соединений вирусы используют сиалосодержащие гликаны (вирусы гриппа, парамиксо-, парво-, полиомавирусы), сульфатированные производные гепарина (цитомегало- и герпесвирусы), галактозасодержащие гликаны (альтернативный рецептор ВИЧ) и др. Так, например, вирусы гриппа А человека субтипов H1–H3 прикрепляются к гликопротеидам с терминальным остатком сиаловой кислоты, присоединённым α2-6-связью, тогда как вирусы гриппа птиц, в том числе и вирусы субтипа H5N1, предпочитают сиалогликопротеиды с α2-3-типом связи. Поскольку эпителий носоглотки, трахеи и крупных бронхов человека обогащён сиалогликопротеидами α2-6-типа, а лёгкие и бронхиолы — гликопротеидами α2-3-типа, обычные вирусы гриппа человека H1-H3 инфицируют преимущественно верхние отделы и легко передаются от человека к человеку (например, при чиханьи), тогда как вирус птичьего гриппа H5N1 имеет сродство к нижнему отделу респираторного тракта, вызывая, как правило, бронхопневмонию и не использует при этом аэрозольный тип передачи от человека к человеку [26, 30].

Помимо начального поискового рецептора прикрепления ряд вирусов вовлекают дополнительные клеточные белки (т.н. корецепторы), которые входят в состав начального вирус-клеточного комплекса и способствуют переходу фазы адсорбции вируса в необратимую фазу входа вируса в клетку. Так, например, для ВИЧ-1 фактором первичного распознавания служит маннозасвязывающий лектин типа С или ICAM-3-захватывающий неинтегриновый белок клеток печени или лимфатических узлов. Это начальное связывание вирусного рецепторного белка gp120 не изменяет его конформацию, однако дополнительное присоединение домена G рецептора CD4 индуцирует конформационную перестройку gp120, которая, в свою очередь, открывает доступ к корецепторам CXCR4 или CCR5 (хемокиновые рецепторы клеток) и запускает процесс слияния вирусной оболочки с мембраной клетки вирусным белком gp41. Сходная многокомпонентная адсорбция описана у альфагерпесвирусов, когда гепариновые протеогликаны инициируют прикрепление вируса к клетке, а уже другой вирусный белок, связываясь с клеточным интегрином или нектином, запускает процесс входа вируса в клетку через слияние с клеточной мембраной. Корецепторами в проникновении вируса Коксаки В в дополнение к главному рецептору — бел-

ку CAR — служат клеточные белки оклудин и CD55 [9]. Возможно, вирус гриппа А при внедрении в клетку-мишень может использовать дополнительный клеточный корецептор, природа которого пока не установлена [1].

Другим важным элементом клеточной адсорбции вирусов является клеточный актин, микросеть которого формирует кортекс под плазматической мембраной клетки [9]. Этот апикальный кортекс служит противовирусным барьером, и вирусы различных семейств преодолевают его с помощью различных механизмов. После начального прикрепления к клетке вирус перемещается по её поверхности и собирает компоненты рецепторного комплекса, и этот процесс и последующее начало эндоцитоза осуществляются при участии микросети актина. Важно подчеркнуть, что апикальная актиновая сеть служит важным компонентом вирусного внедрения в клетку-мишень: её повреждение с помощью деполимеризирующих агентов типа цитохолазина В или латрункулина А ведёт к торможению вирусного входа в клетку-мишень. Актиновый кортекс имеет исключительно большое значение при инфекции клеток «поляризованного» эпителия в респираторном и кишечном тракте такими вирусами, как ротавирусы, вирусы гриппа, адено-, герпес- и коксакивирусы и др. [9].

Особо следует отметить возможную роль антивирусных антител в усилении адсорбции вируса на клетках. Обычно такие антитела, направленные против вирусных рецепторных белков, обладают вируснейтрализующими свойствами и играют главную роль в протективном антивирусном иммунитете. Однако у некоторых вирусов, например вирус денге, ВЗН, вирус гриппа А, ВИЧ-1, 2, вирус Эпштейна—Барр, данные антитела могут связываться с вирионами в субнейтрализующих концентрациях или с ненейтрализующими эпитопами вирусных рецепторных белков и возникшие вирус-антительные комплексы могут эффективно абсорбироваться клетками, несущими иммуноглобулиновые рецепторы. Такой опосредованный антителами процесс может усиливать диссеминацию вирусной инфекции и расширять тканевой тропизм вируса [2].

Второй этап — вход в клетку и «раздевание» вируса. После адсорбции вируса наступает фаза входа вируса в клетку. Эта фаза состоит из двух сцепленных между собой процессов: преодоления вирусом клеточного барьера плазматической мембраны и удаления защитной оболочки вируса и внутриклеточного высвобождения вирусного генома. Существует два принципиальных пути входа вирусов в клетку: посредством слияния вирусной оболочки и плазматический мембраны клетки на её поверхности (этот путь присущ ряду оболочечных вирусов) и посредством клеточного механизма рецепторного эндоцитоза, когда после адсорбции на клеточных рецепторах вирус инвагинируется участком плазматической мембраны и оказывается внутри эндоцитарной вакуоли, из которой он также выходит через слияние с клеточной мембраной (у оболочечных вирусов) или путём перфорации эндосомальной стенки (у безоболочечных вирусов) (рис. 1.1.72). Инвагинация вирусов на плазматической мембране может происходить в обогащённых клатрином углублениях («клатриновых ямках») либо в т.н. «плотиках», обогащённых холестеролом и содержащих кавеолин («кавеолы»). Первый путь внедрения характерен для парамиксо-, альфа-герпес-, ретровирусов (включая ВИЧ, вирус осповакцины и другие вирусы), тогда как большинство вирусов, таких как вирусы гриппа, полио-, адено-, рабдо-, тога- и др., используют эндоцитарный путь входа в клетку [23]. Некоторые вирусы, такие как вирус гриппа, полиомы и герпес-вирус, могут использовать и третий эндоцитарный путь, не связанный ни с клатрином, ни с кавеолином и пока малоизученный. Следует также отметить, что у большинства вирусов основная популяция частиц внедряется по одному из указанных путей, тогда как минорные фракции вируса могут входить в клетку по другим возможным путям, что, вероятно, обусловлено свойством вирусов связываться с различными типами клеточных рецепторов.

Указанные пути внедрения имеют свои особенности. Так, слияние на плазматической мембране происходит обычно при нейтральном pH питательной среды в клеточной культуре или физиологической жидкости в организме.

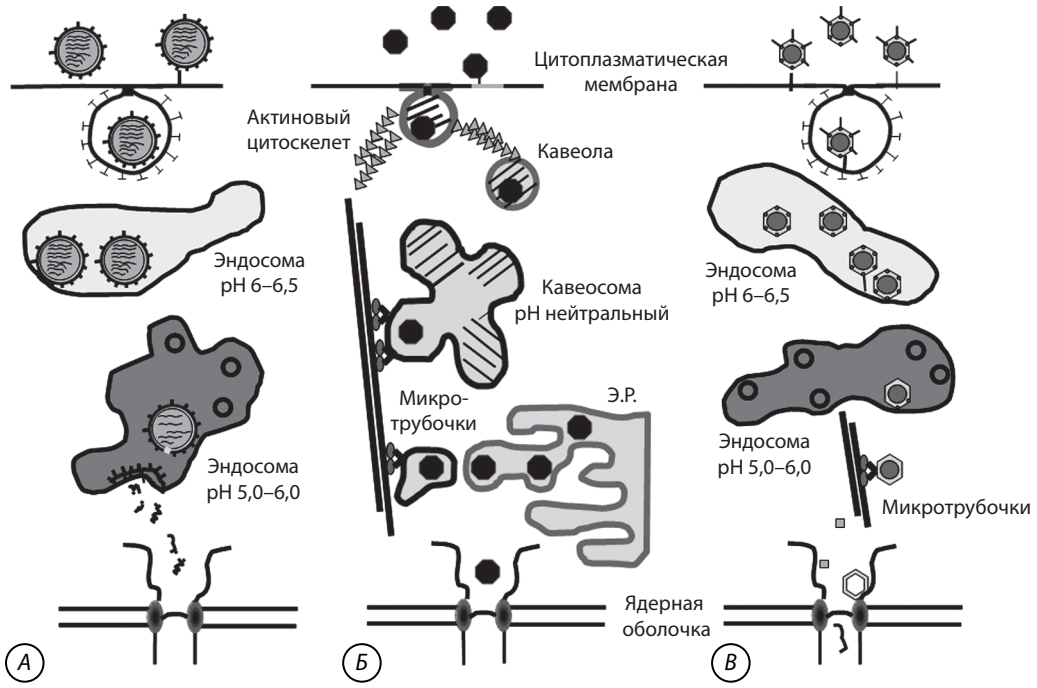


Рис. 1.1.72. Пути внедрения вирусов в клетки-мишени и роль клеточных факторов:
А — вирус гриппа (РНК-содержащий оболочечный вирус) проникает посредством рецепторного эндоцитоза, адсорбируясь с помощью своих белков HA и NA на сиалосодержащих рецепторах, далее — инвагинация в раннюю эндосому с pH около 6,0 и её трансформация в позднюю эндосому с pH 5,0, затем закисление вириона через вирусные ионные каналы M2, «раздевание» вируса и выход индивидуальных сегментов вирусного нуклеокапсида и их транспорт в ядра через ядерные поры; *Б* — вирус SV-40 (ДНК-содержащий безоболочечный вирус) прикрепляется к ганглиозидам в области «плотиков» плазматической мембраны, формирующих кавеолы, в которых фосфорилируются и реорганизуются актиновые нити, и они трансформируются в кавеосомы, далее кавеосомы с помощью динеина перемещаются по микротрубочкам в гладкий эндоплазматический ретикулум, в котором вирус «раздевается», и нуклеокапсид транспортируется в ядерные поры; *В* — аденовирус (ДНК-содержащий безоболочечный вирус) своими фибрилами распознаёт рецептор CAR на клеточной поверхности, и вирусный пентон взаимодействует с клеточным интегрином, индуцириует PI-3-киназу и локально перестраивает цитоскелетный кортекс, формируя клатриновую вакуоль, которая трансформируется в эндосому, где при кислом pH вирус перестраивается и выходит в цитоплазму и далее с помощью динеина по микротрубочкам перемещается к ядерной поре, в устье которой происходит «раздевание» вируса, и уже его ДНК впрыскивается в ядро

При эндоцитозе слияние вирусной и клеточной мембран или перфорация последней происходят в эндосомах, имеющих кислый pH, который поддерживается клеточным АТФ-зависимым протоновым насосом на уровне 6,5–5,0 в различных зонах цитоплазмы клеток. Такое закисление вызывает активацию вирусных белков, ответственных за выход и раздевание вируса и, таким образом, служит сигналом начала данного поэтапного процесса. У некоторых вирусов (вирусы Эбола и TOPC-ассоциированный коронавирус) процесс слияния требует участия протеаз, таких как катепсин L и B.

Способ вхождения в клетку тесно связан с механизмом «раздевания», или депротеинизации, вируса. Этот процесс имеет несколько этапов и контролируется в основном вирусными белками слияния (фузии). У оболочечных вирусов существует два класса таких белков, различающихся по механизму функционирования их фузионных пептидов [11]. Типичный представитель класса I — белок HA вируса гриппа A, имеющий терминальный пептид слияния, а типичные представители класса II — белки слияния флави- и альфавирусов, у которых сливающий пептид имеет интрамолекулярную локализацию. В результате слияния вирусной и клеточной мембран происходит раскрытие вириона и его внутренний нуклеокапсид, содержащий геномную нуклеиновую кислоту,

оказывается во внутриклеточном пространстве. У безоболочечных вирусов такой выход нуклеокапсида осуществляется вирусными белками, которые делают локальный лизис или формируют белковые поры в окружающей клеточной мембране. «Раздевание» вируса и выход нуклеокапсида — это запрограммированный процесс кооперативных конформационных и функциональных превращений наружных вирионных белков, пусковым моментом которого служит контакт вируса с клеточными рецепторами и/или кислый pH эндосом. Так, например, у вируса гриппа А в этом процессе принимают участие четыре белка — HA и NA, фузирующие липидные мембраны вируса и эндосомы, белок ионных каналов M2, направляющий поток протонов для растворения белкового матрикса M1 и освобождения индивидуальных сегментов вирионного рибонуклеопротеида. У безоболочечного полиовируса связывание с рецептором белка VP4 приводит к его удалению из вириона и конформационному высвобождению гидрофобной миристиловой группы белка VP1, формирующему каналы в эндосомальной мембране, через которые вирусная РНК выходит в цитоплазму. После внутриклеточного высвобождения генетический аппарат у различных вирусов направляется либо в ядро, либо к специфическим везикулярным структурам (агреосоммам) в цитоплазме.

Третий этап — внутриклеточные перемещения вирусов. После интернализации вируса и его «раздевания» генетический аппарат целенаправленно перемещается в цитоплазме по цитоскелету, заимствуя клеточные молекулярные моторы. Диффузионное перемещение надмолекулярных геномных комплексов вируса в переполненной цитоплазме маловероятно, так как оно возможно лишь для структур меньше 20 нм (соответственно менее 500 кДа). В вирусном перемещении участвуют как миозиновый мотор с актиновой микросетью, так и динеин-актиновый мотор, ассоциированный с микротрубочковыми путями. Микротубулярный цитоскелет связан с актиновым кортексом, поэтому внутриклеточный путь у некоторых вирусов начинается при взаимодействии с актиновыми филаментами. Так, например, вирус SV-40, индуцируя фосфорилирование актина, вызывает диссоциацию актиновой микросети на стадии эндоцитоза, и, наоборот, при «раздевании «бакуловируса его белок p78/83 вызывает асимметричную полимеризацию актина, которая стимулирует его дальнейший путь по микротрубочкам. Далее передвижение по микротрубочкам идёт к микротубулярному цитоплазматическому центру (МТЦ) (ретроградный транспорт) либо непосредственным переносом самого генетического комплекса вируса, либо его транспортом в липидных везикулах. Из МТЦ вирусный генетический комплекс может перемещаться в ядра, проходя ядерную мембрану через ядерные поры. В ядерном транспорте вирусом используется клеточный аппарат т.н. «комплекса ядерных пор», движение в котором регулируется более чем 50-клеточными белками-нуклеопоринами, а верхний пропускной лимит составляет 39 нм [2]. Обратное движение вирусных компонентов к периферии клеток (антероградное направление), доминирующее при сборке новых вирионов, также идёт в основном по микротрубочкам, но этот маршрут обслуживается клеточным кинезиновым мотором. Скорость внутриклеточного движения вирусных компонентов молекулярными клеточными моторами составляет около 1 мкм/с [15].

Среди вирусов существует заметное разнообразие в механизмах внутриядерного транспорта. Мелкие нуклеокапсиды парвовирусов (20 нм) и вируса гепатита В (38 нм) проходят в ядра в интактной форме и уже дополнительно дезинтегрируются внутри ядер. Нитевидные нуклеокапсиды вируса гриппа А (20 нм) взаимодействуют с импортином β и проходят в ядра клеток в интактной форме. Более крупные вирусы, такие как аденовирус 2, последовательно связывают белок NUP214/CAN экстрануклеарных филаментов и затем кариоферины β и 7 и гистона H1, что вызывает диассамблирование крупного нуклеокапсида на входе в ядерную пору, и уже свободная вгДНК входит в ядро. Нуклеокапсид вируса герпеса (120 нм) «причаливает» к ядерной поре через импортин β и свободная вгДНК впрыскивается в ядро без распада нуклеокапсида. Внутриядерный транс-

порт прединтегразного комплекса лентивируса ВИЧ-1 не требует ядерных пор и осуществляется на стадии митоза клеток, когда ядерная оболочка временно отсутствует, и контролируется вирусными белками МА, интегразой, *vpr* и элементом *flap* гДНК.

Особый механизм, получивший название трансцитоз, описан у ВИЧ и полиовируса. Физиологический трансцитоз — это механизм перемещения клеточных везикул с одной стороны клеток на другую без их изменения, характерный для многоклеточных организмов, транспортирующих молекулы между различными средами. Оказалось, что вирусы способны использовать этот транспортный путь для преодоления эпителиальных барьеров и инфицирования нижележащих тканей [7]. При этом вирусы в неизменном виде проходят клетки и инфицируют нижние клеточные слои либо путём прямого слияния с их мембранами, либо посредством прямого транспорта через межклеточные контакты, которые иногда называют как «вирусологические синапсы».

2. Механизмы вирусиндуцированной гибели клеток. Особая область взаимодействия вирусов с клетками касается рассмотрения процессов исхода вирусной инфекции и механизмов клеточной гибели. Только в последние несколько лет появилась значительная информация, проливающая свет на молекулярные механизмы терминальных стадий взаимодействия вируса и клетки. Различают два основных процесса клеточной гибели: апоптоз и некроз. Оба процесса запрограммированы в клетке и запускаются для физиологического самоочищения организма от старых, повреждённых или вредных клеток. Дополнительно выделяют самостоятельный процесс аутофагии (самопоедания), который направлен на устранение из клеток устаревших и вредных молекул. Однако его самостоятельность условна, так как в своей терминальной фазе он также приводит к апоптозу или некрозу. Сходные процессы программированной смерти индуцируются в клетках, заражённых различными вирусами, как правило, на поздних сроках инфекции. Пока нет единого мнения, является ли этот процесс собственной защитной реакцией клетки на вирус или это есть процесс, индуцированный самим вирусом, для поддержания и/или стимулирования поздних этапов своей репродукции. Кодирование многими вирусами белков с антиапоптозными свойствами склоняет в пользу первой точки зрения. Помимо прямой активации некоторые вирусы, чтобы снизить защитную противовирусную реакцию, могут провоцировать массивный апоптоз иммунных клеток организма без их прямого инфицирования (такой процесс можно назвать *трансапоптозом*).

Указанные процессы гибели клеток имеют характерные сигнальные и биохимические пути, развитие которых, во-первых, приводит к появлению характерных морфологических признаков у погибающих клеток и, во-вторых, оказывает различное влияние на ответную фагоцитарную и воспалительную реакцию макроорганизма. Для апоптоза характерны сморщивание клеток, отсутствие признаков распада внутриклеточных органелл, кариопикноз ядер и конденсация хроматина, расщеплённого на дискретные фрагменты, выход фосфотидилсерина (ФС) на поверхность плазматической мембраны, вакуолизация («пузырение») клеточной поверхности, которые в терминальной стадии приводят к распаду клеток на фрагменты (апоптозные тельца), окружённые участками неповреждённой плазматической мембраны. Процесс некроза характеризуется набуханием клеток и ядер, неспецифическим гидролизом хроматина и отсутствием активации каспаз, повреждением внутренней структуры клеток и вакуолизацией цитоплазмы, набуханием митохондрий и их разрушением, повреждением плазматической мембраны и вытеканием внутреннего содержимого клетки. Для аутофагии характерна интенсивная цитоплазматическая вакуолизация клеток, обусловленная образованием множественных аутофагосом и их слиянием с лизосомами (вторичные лизосомы). Главными отличительными признаками апоптоза от некроза служат зависимость первого от АТФ, специфический выход ФС на поверхность клетки и отсутствие таковых при некрозе, а также выраженная способность некротических клеток вызывать тканевое воспаление и его отсутствие при апоптозе [6, 14]. Важно отметить, что фор-

мируемые при апоптозе апоптозные тельца также могут подвергаться некрозу, т.н. *вторичный некроз*, и индуцировать воспаление, хотя и не столь выраженное как при первичном некрозе.

Наиболее изучены биохимические и сигнальные пути апоптоза. Различают два типа апоптоза — экзогенный, или внешний, (extrinsic) и эндогенный, или внутренний, (intrinsic). При первом типе апоптозный сигнал поступает в клетку извне на клеточные рецепторы FAS (CD95) или TNF-R1 и далее с участием медиатора FADD формируется DISC (индуцирующий смерть комплекс), агрегирующий прокаспазу 8, которая аутопроцессируется в активную каспазу 8. Последняя, в свою очередь, активирует эффекторные каспазы типа 3 и 7, осуществляющие специфический протеолиз многих клеточных белков и завершение апоптоза клеток. Внутренний апоптозный путь реагирует, как правило, на внутриклеточные сигналы и проходит через митохондрии, в которых изменяется конформация мембранных белков комплекса Bcl-2, что приводит к усилению проницаемости митохондриальной мембраны и выходу AIF (фактор инициации апоптоза) и/или цитохрома с. Последний комплексируется в цитоплазме с прокаспазой 9 и кофактором APAF-1, формируя т.н. *апоптосому*, в которой активируется каспаза 9, активирующая далее терминальные каспазы 3 и 7 [6]. Биохимические пути некроза и аутофагии пока изучены менее детально. Следует лишь отметить, что в качестве основных медиаторов некроза идентифицированы протеинкиназа RIP1, циклофилин D, калпаины (кальцийзависимые цистеиновые протеазы), катепсины B, H, L, D и ионы Ca^{2+}, а для аутофагии — Beclin-1 и семейство белков Atg соответственно [14, 35]. Важно подчеркнуть, что между апоптозом и некрозом имеется реципрокная связь: при дефиците или ингибировании каспаз преобладает некротическая гибель, а недостаточность естественных ингибиторов каспаз в клетках ведёт к активации апоптоза и аттенуации процесса некроза тканей.

Программированная смерть клеток играет многоплановую роль при вирусных инфекциях. Во-первых, инфицированные клетки специфически распознаются иммунными цитотоксическими лимфоцитами и уничтожаются ими посредством апоптоза. При этом лимфоциты-киллеры впрыскивают в инфицированные клетки-мишени протеазу гранзим B, которая специфически активирует каспазы 3, 7, 8, 9 и проапоптозный белок Bid и индуцирует быстрый апоптоз. Далее, возникшие клеточные обломки в форме апоптозных телец подвергаются фагоцитозу и элиминации в организме-хозяине.

Во-вторых, процесс апоптоза или некроза запускается в самих клетках при инфекции различными вирусами, что ведёт к их самоуничтожению. Этот процесс имеет вирусоспецифические и клеточные особенности и характеризуется значительным разнообразием апоптозных путей у различных вирусов. Это многообразие в первую очередь определяется широким спектром вирусных ингибиторов апоптоза, воздействующих на разные этапы клеточной апоптозной программы. К таким ингибиторам, кодируемым вирусами, относятся:

- специфические белки:
  - нарушающие рецепцию лигандов и индукцию апоптозного сигналинга (белок 3A полиовируса, RID аденовируса, E6 папиломавирусов, NS5 Авируса гепатита C и др.),
  - блокирующие активацию и антиапоптозные пути транскрипционного фактора NF-κB (RIDаденовируса, N1L и K1L вируса осповакцины, Тахвируса Тклеточного лейкза, VP4 ротавируса, gD вируса герпеса),
  - ингибирующие клеточные каспазы (CrmA вируса оспы коров, p35 бакуловируса, p49 вируса ядерного полиэдроза);
- индукторы антиапоптозного пути PI3k-Akt (HBx вируса гепатита B, NS1 вирусов гриппа, Коксаки B3, гепатита C);
- гомологи антиапоптозного семейства Bcl-2 (vBcl) и ингибиторы Bak, Bax, Bid — антагонисты Bcl-2 (BHRF1 вируса Эпштейна—Барр, герпесвирус, A179L вируса африканской чумы свиней, E1B-19K аденовируса, F1L вируса осповакцины, vMIA и vICA цитомегаловируса, M11L вируса миксомы);
- ингибиторы vFLIP активации каспаз (K13 вируса саркомы Капоши, Orf71 герпес-

вируса, MC160 вируса контагиозного моллюска) [8].

С помощью перечисленных ингибиторов вирусы сдерживают быстрое развитие апоптоза в инфицированных клетках на ранних этапах инфекции, чтобы осуществить свою репликацию, т.н. *антиапоптозная фаза*. На более поздних сроках инфекции после завершения логарифмической стадии размножения вируса наступает фаза развития апоптоза, которая заканчивается гибелью клетки [38].

Обнаружена и другая интересная особенность взаимодействия между вирусом и апоптозной реакцией клетки на вирусную инфекцию. Некоторые вирусы используют клеточные медиаторы апоптоза для усиления своего размножения. Так, например, в клетках, инфицированных вирусом гриппа А, активация каспазы 3 на начальных этапах апоптоза стимулировала ядерный экспорт вирусного нуклеокапсида и его включение в состав синтезируемых вирионов. У неструктурных белков NS1-парвовируса алеутской болезни норок и NS5A-вируса гепатита С обнаружена активация после разрезания клеточными каспазами, которая способствовала репродукции зрелого вируса [4]. Асковирус насекомых кодирует каспазу, которая запускает апоптоз клеток, а сам вирус реплицируется в апоптосомах и затем диссеминирует в составе апоптозных телец [5]. Принципиально иной тип позитивного симбиоза апоптоза и вируса возникает при вирусной индукции трансапоптоза в иммунных клетках. Например, вирусы герпеса, ВИЧ, Эбола способны индуцировать апоптозную гибель лимфоцитов хозяина и тем самым замедлять свою элиминацию и облегчать размножение в организме хозяина [3, 25]. Приведённые примеры наглядно показывают, что вирусы в ходе эволюции могут приспосабливаться к защитной апоптозной реакции клеток двояко: с одной стороны, посредством специфических механизмов ингибирования апоптоза, а с другой — посредством использования элементов апоптозной программы клеток для усиления своей репродукции.

На развитие апоптоза инфицированных клеток влияет не только вирус, но и сама клетка-хозяин. При заражении различных клеток одним вирусом встречаются вариации клеточной гибели, в которой может доминировать апоптоз, некроз и/или аутофагия. Так, установлено, что вирус гриппа А обладает способностью индуцировать апоптоз в большинстве типов эпителиальных клеток, однако при инфекции ряда клеточных линий, таких как культура клеток кишечного эпителия колоректальной аденокарциномы человека (CACO-2 — *colorectae adenocarcinoma*), макрофагальных и бронхоэпителиальных клеток мыши, этот вирус вызывал некротический тип клеточной гибели [37]. Инфекция кортикальных нейронов вирусом Синдбис вызывала их гибель по механизму апоптоза, тогда как инфекция моторных нейронов спинальной хорды характеризовалась аутофагией и признаками некроза [8]. Вполне понятно, что доминирование того или иного типа клеточной смерти имеет большое значение для патогенеза вирусного заболевания, поскольку влияет на уровень воспаления в различных органах и тканях при вирусных инфекциях.

Важной характеристикой вирусиндуцированного апоптоза является участие в нём клеточного онкопротеина p53. Этот белок выполняет функцию транскрипционного активатора многих клеточных генов (в том числе и генов, отвечающих за апоптоз), а также способен непосредственно активировать ассоциированные с митохондриями проапоптозные медиаторы, такие как Bax, Bid, Bik, Bim, Puma, Noxa [34]. Белок p53 играет роль главного супрессора развития опухолей и одного из основных факторов апоптоза при клеточном стрессе. В большинстве случаев при инфекции клеток литическими вирусами изменения клеточного метаболизма носят характер стресса, сопровождающегося активацией p53 и смертью клетки, т.н. *p53-зависимый апоптоз*. Значительно реже инфекция вирусами сопровождается апоптозом инфицированных клеток без активации белка p53 (p53-независимый апоптоз). К вирусам, индуцирующим p53, относятся такие вирусы, как папилломавирус, вирус SV-40; адено-, полиома- и герпесвирусы, вирус африканской чумы свиней, вирус гриппа и др. Вирус кори, осповакцины, везикулярного стоматита, вирус болезни Ньюкасла и другие способны индуци-

ровать p53-независимый апоптоз. Вместе с тем некоторые вирусы используют трансактиватор p53 как мишень, чтобы ингибировать апоптоз в инфицированных клетках. К такой группе относится вирус гепатита В, белок Х которого, блокируя ядерный транспорт p53, предотвращает его активацию и тормозит апоптоз в инфицированных клетках.

Важный аспект участия клеточного белка p53 в апоптозе при вирусных инфекциях связан с возможностью цитолитического воздействия на опухоли посредством направленного апоптоза с помощью цитолитических вирусов [18]. Это химиотерапевтическое направление основано на способности ряда вирусов вызывать p53-независимый апоптоз опухолевых клеток. Это свойство вирусов оказалось важным, поскольку большинство опухолей характеризуются дефектом белка p53. В качестве кандидатов-онколитиков рассматриваются вирусы везикулярного стоматита, вирус болезни Ньюкасла, вирусы кори и гриппа А [16]. В случае с вирусом гриппа А описан его рекомбинантный мутант с делецией гена анти-ИФН белка NS1 (мутант delNS1), который, как было установлено недавно, способен индуцировать быстрый и мощный апоптоз без участия белка p53 в отличие от его дикого прототипа, вызывающего медленный апоптоз с участием p53 [36]. Это свойство рекомбинантного delNS1-вируса гриппа делает его перспективным кандидатом на роль онколитика. В качестве средства направленной доставки эффекторных вирусов-онколитиков к опухоли рассматриваются опухолеспецифические $CD8^+$-цитокининдуцируемые Т-лимфоциты из организма-реципиента [18]. Такие лимфоциты, выделенные из организма и культивированные *in vitro*, будут заражаться эффекторным вирусом, который не способен активно в них размножаться. Подготовленные лимфоциты, введённые в реципиентный организм, будут специфически находить опухоль, индуцируя их двоякую апоптозную гибель — посредством собственного индуктора-гранзима и посредством передачи эффекторного латентного вируса в опухолевые клетки с последующей его активацией и размножением, вызывающим быстрый апоптоз опухоли.

3. Репликация вирусов и клеточная аутофагия. В последние несколько лет возникла новая тема в изучении вирус-клеточного взаимодействия, связанная с исследованием роли клеточной аутофагии и её компонентов в репликации вирусов. Аутофагосомы — это внутриклеточные липидсодержащие везикулярные структуры, играющие важную роль в поддержании жизнедеятельности клетки. Впервые эти структуры были описаны в 1950 г., но только в последние 15 лет пришло понимание их молекулярной организации и функции [33]. Изолированные участки двуслойных липидных мембран инвагинируют и секвестрируют в клеточной цитоплазме макромолекулярные структуры, включая митохондрии, эндоплазматический ретикулум, рибосомы, агрегаты белков, инфекционные агенты. Эти везикулярные структуры с характерной двуслойной мембраной получили название **аутофагосом**. Аутофагосомы затем «причаливают» к лизосомам, внешняя мембрана которых сливается с аутофагосомой, а внутренний листок мембраны оказывается внутри лизосом в компартменте деградации. Эта стадия биогенеза везикулы получила название **аутофаголизосомы**. В аутофаголизосомах инвагинированные структуры расщепляются под действием лизосомальных гидролаз до нуклеотидов, аминокислот, жирных кислот, которые включаются в новый синтез клеточных макромолекул и генерацию АТФ и тем самым восполняют внутриклеточный пул метаболических резервов жизнедеятельности. Аутофагосомы могут участвовать в деградации чужеродных антигенов и их презентации МНС для иммунного ответа.

В нормальных условиях образование аутофагосом развивается на низком уровне, т.н. *базальный уровень*, поддерживая гомеостаз клетки. Базальный уровень быстро поднимается в условиях, когда клетка либо нуждается во внутриклеточных ингредиентах и энергии, клеточных перестройках, либо при собственном спасении клетки во время стресса, инфекций, инициации адаптивного иммунитета, агрегации клеточных белков и т.п. Аутофагия тесно связана с другой клеточной программой — апоптозом — и обычно ему предшествует, но в ря-

де случаев при несостоятельности апоптозной программы или при супериндукции аутофагии развивается гибель клеток по особому неапоптозному пути [19, 21].

В последние 10 лет интенсивно изучаются молекулярные механизмы аутофагии. Стало понятно, что аутофагия — это многоступенчатый процесс реакций каскадного типа, в который вовлечены более 30 различных факторов (табл. 1.1.7). Ядро процесса составляют пять главных этапов, соответственно которым формируются пять структурно-функциональных комплексов. На первом этапе инициации процесса происходит отпочкование мембранного зачатка (фагофора), чаще всего он формируется из участков эндоплазматического ретикулума, в котором участвует протеинкиназный *комплекс ULK1-ATG13-WIPI1*. На втором этапе (формирование тела аутофагосомы) происходит элонгация аутофагофоры, которая имеет вид незамкнутого полумесяца, и нуклеация компонента — мишени деградации. В этой стадии в процесс вовлекаются Beclin 1-ATG14 (от англ. *autophagosome related genes* — фагосомаассоциированные гены ATG) и фосфатидилинозитолкиназа III (PI3k-III). На третьем этапе мембрана замыкается в кольцо (аутофагосому) с внутренним содержимым для последующей деградации. Характерным для этой стадии представляется вовлечение двух конъюгирующих *комплексов* с убиквитинподобной реактивностью *ATG12-ATG5-ATG16L* и *ATG4-LC3-I/LC3-II*. В результате этих реакций в аутофагосомах формируются мультимолекулярные комплексы ATG16-ATG5 и далее к ним добавляется липидизированная форма лёгкой цепи белка микротрубочек 3 (LC3-II). Четвёртая стадия — слияние с лизосомой и формирование аутофаголизосомы — получила название созревание аутофагосомы. В биохимическом плане на этой стадии под действием протеазы ATG4 происходит делипидизация белка LC3-II, обусловленная потерей гидрофобного якоря, содержащего фосфатидилэтаноламин, и его последующий переход в LC3-I и солюбилизация из фаголизосом в цитоплазму. В структурном плане происходит слияние наружной мембраны аутофагосомы с мембраной лизосомы и формирование характерной везикулы (аутофаголизосомы) с внешней однослойной липидной мембраной. На последней, пятой стадии осуществляется растворение внутреннего содержимого за счёт лизосомальных гидролаз с образованием низкомолекулярных метаболических субстратов (нуклеотидов, аминокислот, жирных кислот).

Особый медицинский интерес связан с рассмотрением участия аутофагии в репликации вирусов и развитии клеточного гомеостаза при вирусной инфекции. Многие вирусы противостоят процессу аутофагии и ингибируют её этапы посредством различных механизмов, поскольку эта клеточная программа, с одной стороны, стимулирует возникновение иммунитета против вируса, а с другой — она направлена на внутриклеточное секвестрирование вирусных компонентов с их последующей деградацией. Однако существует и другая часть вирусов, которые имеют симбиотическое взаимодействие с аутофагосомами, так как используют для своей репликации различные компоненты клеточной программы аутофагии [20]. Данные для различных групп вирусов по влиянию вирусных белков на этапы аутофагии и разнообразное участие аутофагосом в репликации вирусов суммированы в табл. 1.1.8 и 1.1.9 [20]. Герпесвирус 1 кодирует белок ICP34.5, который взаимодействует с Beclin-1 и препятствует инициации аутофагии в инфицированных клетках. Такая супрессия аутофагии препятствует деградации вирусных белков в инфицированных клетках и играет важную роль в патогенезе герпеса. ВИЧ-1, напротив, использует продукты генов ATG 7, 8, 12 и ATG16/L для своей репликации и проявления вирулентных свойств в организме. Репликация РНК-содержащих вирусов гепатита С и денге сцеплены с аутофагосомами, поскольку фармакологическое подавление последних с помощью 3-метиладенина (3-МА) — ингибитора аутофагосом приводила к заметному снижению урожая вирусов. Было обнаружено, что вирус гепатита С стимулировал инициацию аутофагосом, но блокировал их созревание в аутофаголизосомы. Представители пикорнавирусов, полиовирус и коксакивирус В3 стимулировали мембраногенез

Таблица 1.1.7

Компоненты аутофагии

ULK1 protein kinase complex	
ULK1 ATG1	Protein kinase, target of mTor kinase
ATG13/APG13 ATG13	Phosphorylated protein, target of mTor kinase
FIP200 ATG17	Essential for both stability and phosphorylation of ULK1
ATG101	Important for stability and basal phosphorylation of Atg13 and ULK1, conserved from S. pombe to mammals
Atg9-WIPI1 complex	
ATG9A,B ATG9	Membrane-protein
WIPI-1,2,3,4 ATG18	PI(3)P binding protein
Vps34-beclin1 class III PI3-kinase complex	
PIK3C3/VPS34 VPS34	PI3 kinase that interacts with Rab5 and Rab7
PIK3R4/VPS15 VPS15	Core activator of the Vps34 PI3 kinase omplex
BECN1 ATG6 Beclin1	one of the core subunits, bcl2-interacting protein
ATG14 ATG14	Enhancer of autophagosome formation
UVRAG VPS38	Enhancer of autophagosome-lysosome fusion and endocytic traffic
Rubicon	Negative regulator of autophagosome-lysosome fusion and endocytic traffic
AMBRA1 WD40	domain containing a positive regulator of autophagy
Atg12 conjugation	
ATG12 ATG12	Modifier conjugates with Atg5
ATG5 ATG5	Target of Atg12 localizing to isolated membranes
ATG16L1,L2 ATG16	Atg16L determines the site of LC3 conjugation
ATG7 ATG7	E1-like enzyme for Atg12 and LC3/Atg8 conjugation
ATG10 ATG10	E2-like enzyme for Atg12 conjugation
LC3/Atg8 conjugation	
MAP1LC3B/LC3B ATG8	Modifier conjugating with PE and localizing to autophagosomes, LC3-A and LC3-C are isoforms
GABARAP ATG8	Modifier, GABAA-receptor associating protein
GATE-16 ATG8	Modifier, Golgi-associated ATPase enhancer of 16 kDa
GABARAPL1 ATG8	Modifier, myotube-differentiation-specific
ATG7 ATG7	E1-like enzyme for Atg12 and Atg8/LC3 conjugation
ATG3 ATG3	E2-like enzyme for Atg12 and Atg8/LC3 conjugation
ATG4A-D	Cytosolic cysteine protease for rocessing and recycling of Atg8/LC3
PI(3)P-related proteins	
ALFY/WDFY3	FYVE-domain-containing protein associated with protein granules and autophagic membranes
DFCP1/ZFYVE1	Double FYVE-domain containing protein1, omegasome-localization for autophagosome-initiation
FYCO1 Rab7	effector binding to LC3 and PI(3)P and mediating microtubule plus end directed vesicle transport MTMR14 Jumpy, PI3P phosphatase, negative regulator of autophagosome-initiation
MTMR3 PI3P	phosphatase, negative regulator of autophagosome-initiation

Таблица 1.1.8

Вирусные мишени аутофагосом

Вирусы	Вирусный белок	Влияние на аутофагосому
Герпесвирус тип 1	ICP34.5 связывает Beclin-1 и PKR	Ингибирование
Вирус саркомы Капоши	Вирусный Bcl2-подобный белок связывает Beclin-1	Ингибирование
Цитомегаловирус	Не известен	Ингибирование
ВИЧ-1	Nef связывает Beclin-1	Ингибирование слияния с лизосомой
Вирус гриппа	M2 связывает Beclin-1	Ингибирование слияния с лизосомой

Таблица 1.1.9

Связь аутофагосом с репликацией вирусов

Вирусы	Влияние на аутофагосомы	Влияние на патоген
Герпесвирус (EBV)	Вирусный белок LMP1 индуцирует аутофагию	Не известно
Вирус гепатита B	Вирусный белок X индуцирует аутофагию	Не известно
Папилломавирус HPV 16	Индукция аутофагосом	Ингибирует апоптоз
Ретровирус (ВИЧ-1)	Взаимодействие Gag-LC3, Env индуцирует аутофагию и апоптоз	Процессинг Gag Истощение CD4+ Т-клеток
Вирус гепатита C	Индукция аутофагосом	Увеличивает урожай вируса
Вирус лихорадки денге	Индукция аутофагосом, вирус реплицируется в аутофагосомах	Увеличивает урожай вируса
Вирус гриппа A	Инициирует аутофагию, ингибирует созревание аутофагосом	Увеличивает урожай вируса (?)
Полиовирус	Индукция LC3-позитивный везикул	Увеличивает урожай вируса
Вирусы Коксаки	Стимулирует аутофагию и тормозит созревание аутофагосом	Увеличивает урожай вируса
Ротавирус	Вирусный lNSP4 связан с LC3	Аутофагосомы нужны для репликации вирусной РНК

аутофагосом, с которыми была связана репликация вирусного генома. Сходным образом небольшой ДНК-содержащий парвовирус B19 стимулировал аутофагию в инфицированных клетках [24]. Вирусная инфекция, как известно, супериндуцирует энергетический метаболизм и его истощение, что ведёт к быстрому апоптозу. Авторы предположили, что для преодоления энергетического дефицита парвовирус инициирует активацию аутофагосом для стимуляции синтеза АТФ и пополнения метаболических ресурсов.

В 2009 г. опубликованы первые данные о стимуляции аутофагии в ходе инфекции вирусом гриппа [10]. В этот процесс вовлекался вирусный белок ионных каналов M2, который, с одной стороны, инициировал аутофагию, а с другой — ингибировал её терминальные стадии слияния с лизосомами [12]. Ранее мы обнаружили, что вирус гриппа A индуцирует антиапоптозную программу на ранних сроках инфекции и затем на поздних сроках, когда сборка нового вируса уже завершена, запускает апоптоз заражённых клеток [38]. Антиапоптозная программа была инициирована активацией клеточной протеинкиназы AKT вирусным антиинтерфероновым белком NS1. Соответственно в клетках, заражённых вирусным мутантом, у которого отсутствует ген NS1 (delNS1-вирус), развивался быстрый апоптоз [36]. Поскольку

процессы аутофагии и апоптоза взаимосвязаны, возник интерес, будет ли белок NS1 вовлечён в регуляцию аутофагии в заражённых клетках. С этой целью мы изучали развитие аутофагии в клетках, заражённых мутантным вирусом delNS1.

В первой части исследований сравнивали уровень аутофагии в клетках при инфекции диким (WT) и мутантным (delNS1) вариантами вируса гриппа A/PR/8/34 (H1N1). Исследование проводили на трёх клеточных линиях: почечного эпителия человека (293T), эпителиальных клеток почки собаки (МДСК) и зелёной мартышки (CV-1). Для определения уровня аутофагии применяли четыре параметра [29]. Первый — электрофоретический профиль клеточного белка лёгкой цепи микротрубочек 3, LC3-I (19 кДа) и его липидизированной формы LC3-II (16 кДа), определяемый с помощью вестерн-блота и иммунного окрашивания анти-LC3-антителами. Второй — определение субклеточного распределения белков LC3-I и LC3-II с помощью фракционирования субклеточных фракций методом ультрацентрифугирования. Третий — исследование интенсивности околоядерной конденсации белка LC3 методом иммунофлуоресцентной микроскопии с анти-LC3-антителами. Четвёртый — исследование с помощью электронно-микроскопического (ЭМ) накопления в заражённых клетках аутофагосомных везикул, имеющих характерную двуслойную мембрану. Мы установили, что в клетках, заражённых диким вирусом гриппа A, через 6 ч после заражения заметно усиливалось образование липидной формы LC3-II, которая аккумулировалась в мембранной фракции клеток. При иммунофлуоресцентной и ЭМ выявлялись заметное увеличение характерных везикулярных структур и околоядерная конденсация белка LC3. В совокупности эти данные говорили о выраженной стимуляции образования аутофагосом в клетках, заражённых диким вирусом гриппа A по сравнению с незаражёнными клетками.

В клетках, заражённых мутантным вирусом delNS1, параметры аутофагии были сходными с таковыми в незаражённых клетках: 1) наблюдалось лишь незначительное увеличение липидизированной формы LC3-II; 2) LC3 имел диффузное распределение в цитоплазме без признаков конденсации подобно его распределению в незаражённых клетках; 3) при ЭМ обнаруживались лишь единичные двуслойные липидные везикулы, как в незаражённых клетках. Эти наблюдения, указывающие на отсутствие заметной стимуляции аутофагии в клетках, заражённых вирусом без гена NS1, позволили заключить, что вирусный белок NS1 вовлечён в стимуляцию аутофагосом в инфицированных клетках.

Для изучения прямого участия белка NS1 в аутофагии исследовали уровень накопления липидизированного LC3-II в клетках, в которых с помощью ДНК-плазмиды pCAGGS экспрессировали индивидуальные вирусные белки. Количественные данные по накоплению LC3-II, отражающему уровни аутофагии, показаны в табл. 1.1.10. Наиболее заметный прирост уровня LC3-II отмечался в клетках, экспрессирующих белок ионных каналов M2, и менее заметное усиление в клетках при экспрессии вирусного гликопротеида HA. Такой прирост указывал на то, что эти белки непосредственно вовлечены в регуляцию аутофагосом в клетках при инфекции вирусом гриппа. Отсутствие стимуляции аутофагосом в клетках при экспрессии NS1 говорило о том, что в клетках при заражении вирусом белок NS1 мог регулировать аутофагию опосредованно, контролируя уровень синтеза других вирусных белков, например M2 и HA. Эта догадка получила экспериментальное подтверждение. Оказалось, что при сходном уровне синтеза NP уровни синтеза белков HA и M2 были существенно (более чем в 7 раз) снижены в клетках, заражённых delNS1, по сравнению с таковым при заражении вирусом WT. Этот результат подтвердил опосредованное участие белка NS1 в регуляции аутофагии в инфицированных клетках посредством амплификации уровня вторичной транскрипции вирусного генома и усиления синтеза поздних вирусных белков, к которым относятся M2 и HA. Соответственно в клетках, инфицированных мутантом delNS1, в силу низкого уровня HA и M2 не происходило полноценной стимуляции аутофагосом,

так же как и её ингибирования белком M2 на стадии слияния с лизосомами.

Таблица 1.1.10

Влияние экспрессии вирусных белков на уровень аутофагосомного белка LC3-II в трансфицированных клетках*

Клеточные белки (соотношение)	Вирусные белки Mo, PB1, PB2, PA, NP, NS1, NEP, M1 (%)	HA, %	M2, %
LC3-II/актин	34	52	97

* Клетки 293T трансфицировали плазмидой pCAGGS, несущей индивидуальные гены вируса гриппа A/WSN/33 (H1N1). Mo – клетки, трансфицированные pCAGGS без вирусного гена. Через 45 ч определяли уровень полипептида LC3-II и актина с помощью электрофореза и вестерн-блота со специфическими антителами с последующей флюорографией. Соотношение белков LC3-II/актин определяли путём сканирования окрашенных вестерн-блотовых мембран. Количество актина принимали за 100%.

Обобщая полученные данные, логично представить следующий сценарий развития аутофагии и апоптоза в клетках, инфицированных вирусом гриппа А (рис. 1.1.73). После внедрения в клетку-мишень вирус направляет двухфазный синтез вирусных белков: ранних белков (NS1, NP, PB1, PA, PB2) и затем поздних (M2, M1, HA, NA) [27]. HA и NA обладают способностью инициировать процесс аутофагии, а M2 к тому же может тормозить созревание аутофагосом и их слияние с клеточными лизосомами [12]. В результате M2-опосредованная стимуляция аутофагосом совпадала с активацией антиапоптозной программы, которую при инфекции диким вирусом запускал белок NS1 через активацию клеточной протеинкиназы AKT [38]. Вполне логично, что при инфекции мутантным вирусом delNS1 оба указанных процесса, которые обладают потенциалом поддержания жизнедеятельности клетки, понижены в результате отсутствия белка NS1 и низкого уровня экспрессии белков M2 и HA. Такой комбинированный эффект, развивающийся при дефиците NS1, логично объясняет высокий уровень апоптоза в клетках, заражённых вирусом delNS1 [36].

Особого внимания заслуживает рассмотрение активации протеинкиназы AKT в клетках,

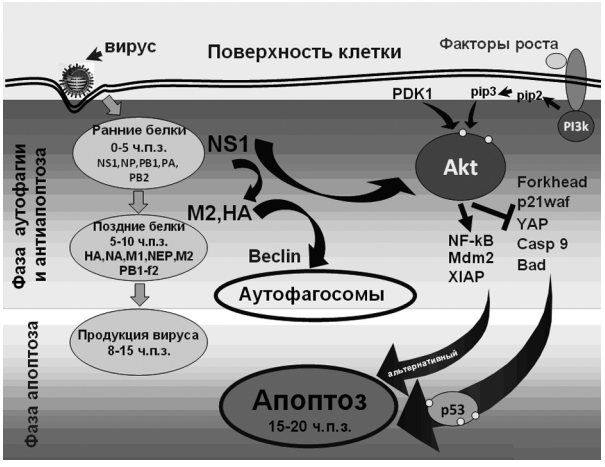


Рис. 1.1.73. Фазы аутофагии и апоптоза в клетках, инфицированных вирусом гриппа А.

В нормальных неинфицированных клетках серин-треониновая киназа Akt активируется фосфоинозитолкиназой 3 (PI3k), которая, в свою очередь, инициируется через киназу тирозинового рецептора (RTK) и генерирует синтез фосфоинозитолтрифосфата (pip3). Фосфатаза PTEN возвращает данную реакцию. Pip3 инициирует транслокацию Akt на плазматическую мембрану, где она активируется фосфоинозитолзависимой киназой PDK посредством фосфорилирования Thr309 и Ser473 в молекуле Akt. В заражённых клетках вирус гриппа индуцирует синтез ранних белков NS1, NP и полимеразных белков PB1, PB2 и PA. На этой стадии Akt активируется под действием PI3k и вирусного белка NS1. Akt инициирует ряд антиапоптозных факторов (Mdm2, XIAP, NF-κb) и подавляет проапоптозные медиаторы, такие как Bad, caspase 9, Forkhead, p21/waf, YAP и др. В этой фазе вирусный белок NS1 амплифицирует синтез поздних вирусных белков, включая синтез вирусного белка ионных каналов M2 и гемагглютинина HA, которые стимулируют клеточную аутофагию с участием клеточного белка beclin. На последующем этапе (период 7–13 ч после заражения) развивается логарифмическая фаза роста продукции вируса. После спада и завершения вирусной продукции проапоптозные клеточные сигналы начинают преобладать над антиапоптозным действием вируса и в клетках начинает развиваться апоптоз либо по p53-зависимому, либо по альтернативному p53-независимому пути. *Стрелками* и *скобками показаны* активирующие и ингибирующие влияния соответственно

инфицированных вирусом гриппа А. Как известно, эта протеинкиназа, активируя супрессор аутофагии mTOR, является негативным регулятором аутофагии [22]. Возможно, что активация AKT сцеплена с регуляцией аутофагии и сдерживает в клетках при гриппе супериндукцию аутофагии, которая сама по себе способна вызвать быстрый апоптоз клеток [21]. В этом контексте представляется логичным, что в клетках, инфицированных delNS1-виру-

сом, отсутствует как активация АКТ [36], так и стимуляция аутофагии.

В заключение следует обратить внимание на медицинский аспект вирусной аутофагии. Многие цитолитические вирусы рассматриваются в качестве онколитических агентов для лечения опухолей [16]. Выраженный антиапоптозный и слабый аутофагосомный потенциал мутантного вируса гриппа, лишенного гена NS1 (delNS1), делает его привлекательным кандидатом для применения в качестве онколитика. Первые испытания такого применения вируса delNS1 оказались вполне успешными для определённых опухолей, таких как RAS-активированные, INF-дефицитные и протеазасекретируемые типы опухолей [28].

4. Система ИФН и вирус-клеточное противостояние. Другим мощным биохимическим барьером, запрограммированным в клетке и возводимым против вируса, служит система интерферона. Эта программа состоит из двукаскадной цепной реакции, которая первоначально запускается в клетке в ответ на инфекцию вирусом и далее распространяется на соседние неинфицированные клетки. Такое кооперативное развитие интерфероновой программы в популяции клеток создаёт популяционную резистентность к вирусу. В ходе эволюции вирусы выработали ряд механизмов и приобрели специфические белки, чтобы противостоять интерфероновой системе в клеточной популяции. Вирусные ингибиторы интерферона характеризуются выраженным структурным и функциональным разнообразием, поскольку воздействуют на различные этапы клеточных каскадов интерферона и имеют вариации среди вирусов различных семейств.

Интерфероновая программа инициируется тремя основными классами веществ (молекулы ДНК, РНК, гликопротеиды и липополисахариды) бактериального, грибкового или вирусного происхождения [13]. Указанные экзогенные индукторы воздействуют либо на клеточные TLR (Toll-подобные рецепторы) типов 1, 2, 4, 5 и 6 на клеточной поверхности или 3, 7, 8 и 9 внутри клеток (TLR-зависимый путь) либо взаимодействуют с внутриклеточными протеинкиназой R (PKR) или белками RIG-1 и Mda5 (TLR-независимый путь). TLR характеризуются наличием в своём составе прокаспазных доменов CARD. Оба сигнальных пути далее инициируют ИФН-ответ каскадного типа. В TLR-зависимом пути выделяют две основные биохимические цепочки. Одну из них составляет адаптер MyD88, а также IRAK- и TAK1-киназы, которые фосфорилируют суппрессор IκB и активируют транскрипционные факторы NF-κB и AP-1, а другую — адапторы TRIF, IKKβ, IKKε и ИФН-стимулирующий фактор IRF3/7. Транскрипционные факторы NF-κB, AP-1 и IRF3/7 стимулируют транскрипцию генов интерферона и синтез зрелого ИФН-α/β. Этот путь индукции ИФН превалирует у микробных и грибковых индукторов и реже наблюдается при вирусных инфекциях в ответ на вирусные гликопротеиды (через TLR4 на клеточной поверхности) и вирусные РНК или ДНК (через TLR3 при апоптозе инфицированных клеток) [24].

Главными пусковыми внутриклеточными сенсорами при инфекции вирусами выступают PKR, RIG-1, Mda5, которые распознают уникальные молекулы вирусных дцРНК и фосфорилированных с 5′-конца оцРНК. Этот сигнальный каскад запускается внутри клетки и складывается из двух биохимических путей, инициируемых PKR, с одной стороны, и RIG-1 и MDA5 — с другой (рис. 1.1.74). RIG-1/MDA5-ассоциированный путь связан с митохондриями, так как митохондриальный белок IPS-1 является важным медиатором в этой биохимической цепи. Так же как и при экзогенной индукции, оба пути заканчиваются активацией транскрипционных факторов NF-κB и IRF3/7, которые стимулируют транскрипцию интерферонного гена и синтез его белка.

После первого каскада реакций, завершающихся секрецией зрелого белка ИФН-α/β, наступает второй каскадный этап, связанный с передачей сигнала в соседние неинфицированные клетки. ИФН взаимодействует со специализированными рецепторами (IFNAR) на поверхности клеток, с которых сигнал трансмембранно передаётся на протеинкиназы JAK-1 или Tyk-2. Указанные киназы фосфорилируют сигнальные трансдукторы транскрипции STAT1 и 2, кото-

рые после этого взаимодействуют с факторами стимуляции ИФН IRF9 и формируют внутри ядер гетеромерный белковый комплекс, называемый SGF3 (IFN — stimulated gene factor 3). В ядре ISGF3 связывается со специфическими последовательностями ДНК, играющими роль промоторов для интерферонстимулируемых генов (ISG). Синтез продуктов таких генов обусловливает комплексный эффект клеточной резистентности к вирусам. К основным антивирусным генам, которые индуцирует интерферон, относят гуанозин-трифосфатазу Mx, 2′-5′-аденилатциклазу (OAS), протеинкиназу R, РНКазу L (RNAse-L). Помимо этих эффекторных белков ИФН-1 участвуют в активации натуральных киллеров (NK), ИЛ-15, способствуют пролиферации противовирусных CD8 Т-лимфоцитов, что дополнительно потенцирует его антивирусное действие [13, 39].

Вирусы в процессе эволюции выработали различные механизмы противостояния столь мощной и быстрой клеточной программе ИФН, чтобы обеспечить свою репликацию.

Существует три группы вирусных ингибиторов клеточной системы ИФН. Первая группа — это ингибиторы индукции синтеза интерферона (суммированы на рис. 1.1.74). Эти ингибиторы синтезируются вирусами для блокирования первого каскада реакций в инфицированной клетке. Некоторые вирусы кодируют

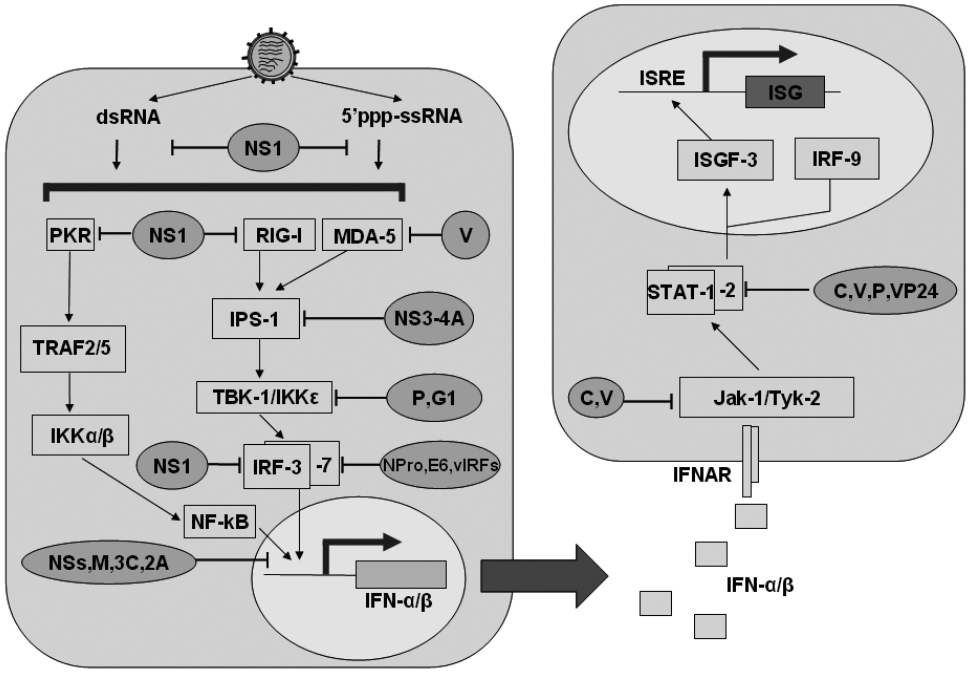


Рис. 1.1.74. Вирусная индукция интерферонового каскада и мишени его подавления.

Внутриклеточные сенсоры PKR, RIG-1 (retinoic acid-inducible gene), MDA-5 (melanoma differentiation-associated gene 5) распознают вирусные двуцепочечные (ds) или 5′-фосфорилированные одноцепочечные (ss) РНК и через несколько промежуточных медиаторов, включая ключевой митохондриальный IPS-1 (INFβ — promoter stimulator 1), активируют транскрипционные факторы IRF3/7 (interferon regulating factor 3, 7), NF-κB (nuclear factor κB), AP-1 (activating protein 1) посредством их фосфорилирования протеинкиназами IKKα/β, TBK-1, IKKε. В результате запускается синтез интерферона. Синтезированный интерферон специфически сорбируется на клеточные интерфероновые рецепторы (IFNAR) и запускает трансмембранный сигналинг, направленный на активацию транскрипции эффекторных генов и синтез антивирусных белков, т.н. *ИФН-сигнальный путь*. Различные этапы первого каскада индукции ИФН специфически блокируются вирусными анти-ИФН-белками: NS1 (вирусы гриппа А), V (парамиксовирусы), NS3-4A (вирус гепатита С), P (вирус бешенства), G1 (хантавирус), NPpro (вирус чумы свиней и бычьей диареи), E6 (папилломавирус человека 16), гомологи IRF — vIRF (герпесвирус типа 8), NSs (буньявирус), M (вирус везикулярного стоматита), 2A и 3C (протеазы вируса полиомиелита). Ряд вирусов кодируют белки, которые ингибируют этапы сигнального пути ИФН: C- и V-белки парамиксовирусов, P (вирус бешенства), VP24 (вирус Эбола) [31]. *Стрелкой* и *скобкой показаны* активирующее и ингибирующее воздействие соответственно

ингибиторы ИФН-сигналинга (второй каскад реакций) (см. рис. 1.1.74). Стратегия этих вирусов — преодолеть антивирусный блок в клетках, уже сенсибилизированных ИФН. Третья группа ингибиторов ИФН — это вирусные вещества, интерферирующие с активностью клеточных белков-эффекторов (продукты генов ISG), индуцированных интерфероном. К этой группе относятся некоторые из белков первой группы ингибиторов, обладающие прямым ингибиторным действием против клеточной PKR (NS1 — у вирусов гриппа, E3L — поксвирусов, σ3 — реовирусов, US11 — герпесвирусов). РНКаза L ингибируется белком ICP0 герпесвирусов и пикорнавирусными и ВИЧ-специфическими активаторами клеточного ингибитора RL1 для РНКазы L. Белки E2 (ВГС), Tat (ВИЧ), K3L (вирус осповакцины) интерферируют с PKR, действуя как её псевдосубстраты. У аденовируса, ВГС, ВИЧ, ВЭБ описан принципиально иной тип ингибирования ИФН посредством коротких структурированных вирусных РНК, непосредственно инактивирующих клеточную PKR [31].

Противостояние вирусов и клеточной системы интерферона оказывает заметное влияние на патогенность вирусов. Чем более выраженный анти-ИФН-потенциал вируса, тем выше его репродукция и вирулентность в организме-хозяине. Познания о механизмах противостояния вирусов и клеточной системы ИФН находят практическое применение. Одно из приложений знания о функции анти-ИФН-вирусных генов касается поиска вирусов, обладающих онколитическими свойствами. Опухолевые клетки очень часто имеют поврежденную систему ИФН с делециями её отдельных генов. Это даёт основание применять дефектные по ингибиторам ИФН цитолитические вирусы для селективного лизиса опухолевых клеток, в которых такие вирусы будут преимущественно размножаться в силу отсутствия системы ИФН. Практическое применение находит также приём аттенуации патогенных свойств вирусов посредством искусственного удаления анти-ИФН-генов из вирусного генома. Этот подход используется в настоящее время для ослабления патогенности вирусов при конструировании вакцинных штаммов [31]. Важное практическое направление возникло совсем недавно в конструировании индукторов ИФН на основе новых данных о роли вирусных 5′-фосфо-РНК в индукции ИФН (см. рис. 1.1.73). Оно касается разработки нового класса таких индукторов на основе 5′-фосфорилированных РНК и их аналогов и сулит создание высокоэффективных индукторов.

Литература

1. *Жирнов О.П., Воробьёва И.В., Сафонова О.А. и др.* Биохимические особенности размножения клинических вирусов гриппа в перевиваемой культуре клеток кишечника человека // Биохимия. — 2007. — Т. 72. — № 4. — С. 493–505.
2. *Anderson R.* Manipulation of cell surface macromolecules by flaviviruses // Adv. Virus Res. — 2003. — V. 59. — P. 229–274.
3. *Baize S., Leroy E.M., Mavoungou E. et al.* Apoptosis in fatal Ebola infection. Does the virus toll the bell for immune system? // Apoptosis. — 2000. — V. 5. — P. 5–7.
4. *Best S.M., Bloom M.E.* Caspase activation during virus infection: more then just the kiss of death // Virology. — 2004. — V. 320. — P. 191–194.
5. *Bideshi D.K., Tan Y., Bigot Y. et al.* A vital caspase contributes to modified apoptosis for virus dissemination // Genes Dev. — 2005. — V. 19. — P. 1416–1421.
6. *Boatright K.B., Salvesen G.S.* Mechanisms of caspase activation // Curr. Opt. Cell Biol. — 2003. — V. 15. — P. 725–731.
7. *Bomsel M., Alfsen A.* Entry of viruses through the epithelial barrier: pathogenic trickery // Nature Rev. Mol. Cell Biol. — 2003. — V. 4. — P. 57–68.
8. *Chen Y.B., Seo S.Y., Kirsch D.G. et al.* Alternative functions of viral regulators of cell dearth // Cell Death Differ. — 2006. — V. 13. — P. 1318–1324.
9. *Delorme-Axford E., Coyne C.D.* The actin cytoskeleton as a barrier to virus infection of polarized epithelial cells // Viruses. — 2011. — V. 3. — P. 2462–2477.
10. *Dumit V.I., Dengiel J.* Autophagosomal protein dynamics and influenza virus infection // Front. Virol. — 2012. — V. 3. — P. 1–10.
11. *Dimitrov D.S.* Virus entry: molecular mechanisms and biomedical applications // Nature. Rev. Microbil. — 2004. — V. 2. — P. 109–122.
12. *Gannagé M., Dormann D., Albrecht R. et al.* Matrix protein 2 of influenza A virus blocks autophagosome fusion with lysosomes // Cell Host Microbe. — 2009. — V. 6. — № 4. — P. 367–380.
13. *Garcia-Sastre A., Biron C.A.* Type I interferons and the virus-host relashionship: a lesion in détente // Science. — 2006. — V. 312. — P. 879–882.

14. *Goldstein P., Kroemer G.* Cell death by necrosis: towards a molecular definition // Trends Bioch. Sci. — 2006. — V. 32. — № 1. — P. 37–43.
15. *Greber U.F., Way M.* A superhighway to virus infection // Cell. — 2006. — V. 124. — P. 741–754.
16. *Guo Z.S., Thorne S.H., Bartlett D.L.* Oncolytic virotherapy: molecular targets in tumor-selective replication and carrier cell-mediated delivery of oncolytic viruses // Biochim. Biophys. Acta. — 2008. — V. 1785. — № 2. — P. 217–231.
17. *Hale B.G., Jackson D., Chen Y.H. et al.* Influenza A virus NS1 protein binds p85 beta and activates phosphatidylinositol-3-kinase signaling // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2006. — V. 103. — № 38. — P. 14194–14199.
18. *Harrington K., Vile R.* Virus smuggling, tax evasion and tumor assassination // Nature Medicine. — 2006. — V.12. — № 5. — P. 507–509.
19. *Kourtis N., Tavernarakis N.* Autophagy and cell death in model organisms // Cell Death Differ. — 2009. — V. 16. — № 1. — P. 21–30.
20. *Kudchodkar S.B., Levine B.* Viruses and autophagy // Revю Medю Virol. — 2009. — V. 19. — № 6. — P. 359–378.
21. *Levine B., Yuan J.* Autophagy in cell death: an innocent convict? // J. Clin. Invest. — 2005. — V. 115. — № 10. — P. 2679–2688.
22. *Liang C.* Negative regulation of autophagy // Cell Death Differ. — 2010. — V. 17. — № 12. — P. 1807–1815.
23. *Marsh M., Helenius A.* Virus entry: open seasame // Cell. — 2006. — V. 124. — P. 729–740
24. *Munger J., Bajad S.U., Coller H.A. et al.* Dynamics of the cellular metabolome during human cytomegalovirus infection // PLoS Pathog. — 2006. — V. 2. — № 12. — P. e132.
25. *Secchiero P., Mirandola P., Zella D. et al.* Human herpesvirus 7 induces the functional up-regulation of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRIAL) couples to TRIAL-R1 down-modulation in CD4(+) T cells // Blood. — 2001. — V. 98. — P. 2474–2481.
26. *Shinya K., Ebina M., Yamada S. et al.* Avian flu: influenza virus receptors in the human airway // Nature. — 2006. — V. 440. — № 7083. — P. 435–436.
27. *Skehel J.J., Hay A.J.* Influenza virus transcription // J. Gen. Virol. — 1978. — V. 39. — P. 1–8.
28. *Sturlan S., Stremitzer S., Bauman S. et al.* Endogenous expression of proteases in colon cancer cells facilitate influenza A viruses mediated oncolysis // Cancer Biol. Ther. — 2010. — V. 10. — № 6. — P. 592–599.
29. *Tanida I.* Autophagy basics // Microbiol. Immunol. — 2010. — V. 55. — P. 1–11.
30. *van Riel D., Munster V.J., de Wit E. et al.* H5N1 Virus Attachment to Lower Respiratory Tract // Science. — 2006. — V. 312. — № 5772. — P. 399–442.
31. *Weber F., Haller O.* Viral suppression of the interferon system // Biochimie. — 2007. — V. 89. — № 6. — P. 727–734.
32. *White E.* Mechanisms of apoptosis regulation by viral oncogenes in infection and tumorigenesis // Cell Death Differ. — 2006. — V. 13. — № 8. — P. 1371–1377.
33. *Yang Z., Klionsky D.J.* Eaten alive: a history of macroautophagy // Nat. Cell Biol. — 2011. — V. 12. — № 9. — P. 814–822.
34. *Yee K.S., Vousden K.H.* Complicating the complexicity of p53 // Carcinogenesis. — 2005. — V. 26. — P. 1317–1322.
35. *Yorimitsu T., Klionsky D.J.* Autophagy: molecular machinery for self-eating // Cell death Differ. — 2005. — V. 12. — P. 1542–1552.
36. *Zhirnov O.P., Konakova T.E., Wolff T. et al.* NS1 protein of influenza A virus down-regulates apoptosis // J. Virol. — 2002. — V. 76. — № 4. — P. 1617–1625.
37. *Zhirnov O.P., Klenk H.D.* Human influenza A viruses are protpelytically activated and do not induce apoptosis in CACO-2 cells // Virology. — 2003. — V. 313. — P. 198–212.
38. *Zhirnov O.P., Klenk H.D.* Control of apoptosis in influenza virus-infected cells by up-regulation of Akt and p53 signaling // Apoptosis. — 2007. — V. 12. — № 8. — P. 1419–1432.
39. *Zhong B., Tien P., Shu H.B.* Innate immune responses: crosstalk of signaling and regulation of gene transcription // Virology. — 2006. — V. 352. — P. 14–21.

1.2 Семейства вирусов, патогенных для человека и животных

1.2.1. ДНК-содержащие вирусы

1.2.1.1. Отряд Caudovirales (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название отряда происходит от лат. *cauda* — хвост, так как данный отряд включает хвостатые бактериофаги (от названия царства бактерий и др.-греч. φᾰγω — пожираю). Данный отряд выделен на основании общих черт морфологии вирионов (наличия хвоста), жизненного цикла и спектра хозяев — представителей царства бактерий (*Bacteria*) и архей (*Archaea*) (табл. 1.2.1).

Отр. *Caudovirales* состоит из 3 семейств: *Myoviridae* (включает 8 родов; см. пар. 1.2.1.1.1), *Podoviridae* (2 подсем., 11 родов; см. пар. 1.2.1.1.2) и *Siphoviridae* (9 родов; см. пар. 1.2.1.1.3). Названия всех родов образованы от аббревиатурного названия прототипного вируса и от англ. *like viruses* (подобные вирусы) — см. табл. 1.2.1.

Вирион фагов из отр. *Caudovirales* лишён липидной оболочки и состоит из двух морфологически выраженных частей (рис. 1.2.1, *A*): головки (в которую заключена вгДНК) и хвоста (белковой трубки, которая осуществляет рецепторное взаимодействие фага с поверхностью клетки-мишени и по которой вгДНК инъецируется в цитоплазму). Головка имеет икосаэдрическую симметрию (T = 4, 7, 13, 16, 27 или 52), но на ЭМ-фотографиях чаще всего выглядит мягким мешочком (45–170 нм) с тонкими (2–3 нм) стенками. Число капсомеров, составляющих головки различных хвостатых фагов, варьирует в широких пределах: 42–522. Иногда встречаются удлинённые формы головки (до 230 нм в длину) вследствие наличия дополнительного кольца капсомеров. Хвост фага имеет цилиндрическую симметрию (T = 6 или реже — 3) и длину 3–825 нм. На проксимальном (считая от головки) конце хвоста имеется «муфта», или «воротник», на дистальном — базальная пластинка с шестью длинными хвостовыми фибриллами и короткими базальными шипами (*Myoviridae* и *Podoviridae*) или верхушечной хвостовой иглоподобной структурой с 4 фибриллами (*Siphoviridae*) [1, 3, 8].

Физико-химические характеристики *Caudovirales*: Mr = 20–600 МДа; $s_{20,w}$ = 200–1200 S; ρ_{CsCl} = 1,5 г/см^3, где Mr — молекулярная (относительная) масса; $s_{20,w}$ — константа седиментации; ρ_{CsCl} — плавучая плотность в градиенте хлорида цезия. Большинство хвостатых фагов устойчивы к pH 5–9, но некоторые могут выдерживать изменения до pH 2–11; инактивируются при 55–60 °C за 30 мин; устойчивы к УФ-облучению [1, 8].

Таблица 1.2.1

Таксономическая структура отряда *Caudovirales*

Семейство	Подсемейство	Род	Хозяева	Прототипный вирус
Myoviridae		*I3-like viruses*	Актинобактерии	I3 (*Mycobacterium* phage I3 — фаг микобактерий I3)
		Mu-like viruses	Гамма-протеобактерии	Mu (enterobacteria phage Mu — фаг энтеробактерий Mu)
		P1-like viruses	Альфа- и гамма-протеобактерии	P1 (enterobacteria phage P1 — фаг энтеробактерий P1)
		P2-like viruses	Альфа- и гамма-протеобактерии	P2 (enterobacteria phage P2 — фаг энтеробактерий P2)
		SPO1-like viruses	Бациллы	SPO1 (*Bacillus* phage SPO1 — фаг бацилл SPO1)
		PhiH-like viruses	Галобактерии	PhiH (*Halobacterium* phage phiH — фаг галобактерий PhiH)
		PhiKZ-like viruses	Гамма-протеобактерии	PhiKZ (*Pseudomonas* phage phiKZ — фаг псевдомонас phiKZ)
		T4-like viruses	Гамма-протеобактерии	T4 (enterobacteria phage T4 — фаг энтеробактерий T4)
	Неклассифицированные		Бациллы, бета-протеобактерии, галобактерии, гамма-протеобактерии, микоплазмы, клостридии, цианобактерии	
Podoviridae	*Autographivirinae*	*PhiKMV-like viruses*	Альфа-, бета- и гамма-протеобактерии	PhiKMV (*Pseudomonas* phage phiKMV — фаг псевдомонас phiKMV)
		SP6-like viruses	Гамма-протеобактерии	SP6 (enterobacteria phage SP6 — фаг энтеробактерий SP6)
		T7-like viruses	Альфа- и гамма-протеобактерии	T7 (enterobacteria phage T7 — фаг энтеробактерий T7)
	Picovirinae	*AHJD-like viruses*	Бациллы	44AHJD (*Staphylococcus* phage 44AHJD — фаг стафилококков 44AHJD)
		Phi29-like viruses	Бациллы	Phi29 (*Bacillus* phage phi29 — фаг бацилл phi29)
	Неклассифицированные до уровня подсем.	*BPP-1-like viruses*	Бета-протеобактерии	BPP-1 (*Bordetella* phage BPP-1 — фаг бордетелл BPP-1)
		Epsilon15-like viruses	Гамма-протеобактерии	Eta15 (*Salmonella* phage epsilon15 — фаг сальмонелл Eta15)
		LUZ24-like viruses	Гамма-протеобактерии	LUZ24 (*Pseudomonas* phage LUZ24 — фаг псевдомонас LUZ24)
		N4-like viruses	Альфа- и гамма-протеобактерии	N4 (*Escherichia coli* bacteriophage N4 — фаг эшерихий N4)
		P22-like viruses	Альфа- и гамма-протеобактерии	P22 (enterobacteria phage P22 — фаг энтеробактерий P22)
		Phieco32-like viruses	Гамма-протеобактерии	PhiEco32 (enterobacteria phage phiEco32 — фаг энтеробактерий phiEco32)
	Неклассифицированные		Актинобактерии, альфа-протеобактерии, бациллы, гамма-протеобактерии, микоплазмы, клостридии, синехококки, цианобактерии	
Siphoviridae		*c2-like viruses*	Бациллы	c2 (*Lactococcus* phage c2 — фаг лактококков c2)
		L5-like viruses	Актинобактерии	L5 (*Mycobacterium* phage L5 — фаг микобактерий L5)

Семейство	Подсемейство	Род	Хозяева	Прототипный вирус
		Lambda-like viruses	Альфа- и гамма-протеобактерии	λ (enterobacteria phage λ — фаг энтеробактерий λ)
		N15-like viruses	Гамма-протеобактерии	N15 (enterobacteria phage N15 — фаг энтеробактерий N15)
		PhiC31-like viruses	Актинобактерии	PhiC31 (*Streptomyces* phage phiC31 — фаг стрептомицетов phiC31)
		PsiM1-like viruses	Метанобактерии	PsiM1 (*Methanobacterium* phage psiM1 — фаг метанобактерий psiM1)
		SPbeta-like viruses	Бациллы	SPbeta (*Bacillus* phage SPbeta — фаг бацилл SPbeta)
		T1-like viruses	Гамма-протеобактерии	T1 (enterobacteria phage T1 — фаг энтеробактерий T1)
		T5-like viruses	Гамма-протеобактерии	T5 (enterobacteria phage T5 — фаг энтеробактерий T5)

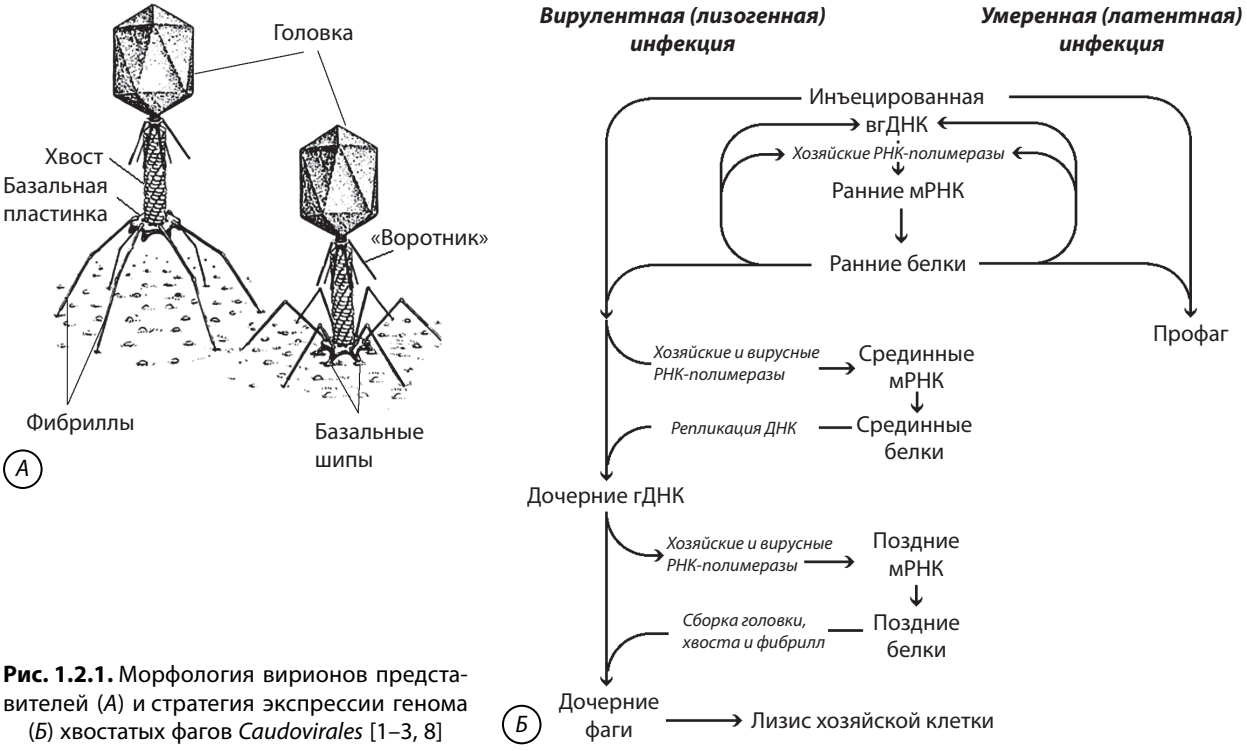


Рис. 1.2.1. Морфология вирионов представителей (*А*) и стратегия экспрессии генома (*Б*) хвостатых фагов *Caudovirales* [1–3, 8]

вгДНК *Caudovirales* представляет собой односегментную линейную дцРНК (18–540 п.н.о.; 11–300 МДа), которая уложена в головке фага в форме плотно скрученной спирали. Концы генома связаны с терминальными белками. У некоторых хвостатых фагов нуклеотиды могут быть полностью или частично модифицированы (например, нуклеотиды заменяются на гликозилированные аналоги, цитозин — на 5′-гидроксиметилцитозин и т.д.). Двуцепочечная вгДНК может содержать одноцепочечные участки. Геном включает от 27 до 600 генов, сгруппированных в крупные опероны [2, 4, 5, 7, 8].

Фибриллы содержат сайты, распознающие рецепторы на поверхности клетки-мишени. По-

сле связывания с ними фибриллы претерпевают конформационные изменения и в связывание вступают базальные шипы (см. рис. 1.2.1, *А*). Разрушение клеточной стенки осуществляется вирусной пептидогликан-гидролазой. Через образовавшуюся пору вгДНК вводится внутрь клетки-мишени (у представителей *Myoviridae* этот процесс связан с сокращением хвостового отростка наподобие сжимающейся пружины). Синтез мРНК ранних фаговых белков осуществляют хозяйские ДНК-зависимые РНК-полимеразы. Синтез более поздних фаговых белков выполняют РНК-полимеразы, как хозяйские, так и кодируемые фаговым геномом (см. рис. 1.2.1, *Б*).

Встречаются два типа течения инфекции. При литической инфекции происходит лизис клеточной стенки клетки-хозяина с выходом во внешнюю среду многочисленных фаговых частиц нового поколения. Так называемые *умеренные фаги* не вызывают быстрый лизис хозяйской клетки (бактерии или архея), интегрируя свой геном в геном хозяина или существуя в форме плазмиды. В латентном состоянии геном умеренных фагов может находиться неопределённо долго, реплицируясь вместе с хозяйским геномом. Под действием внешних факторов (которые пока недостаточно точно формализированы, но интенсивно изучаются) из латентного состояния фаг может перейти к активному литическому продолжению своего жизненного цикла, что завершается лизисом хозяйской клетки (см. рис. 1.2.1, *Б*) [1, 4, 5, 7, 8, 10, 11].

Хвостатые фаги *Caudovirales* составляют значительную часть виропланктона и могут считаться самыми многочисленными живыми существами на Земле (см. пар. 1.1.2) [6, 8, 9].

Литература

1. *Гольдфарб Д.М.* Бактериофагия. — М.: Медгиз, 1961. — 298 с.
2. *Пташне М.* Переключение генов. Регуляция генной активности и фаг лямбда. — М.: Мир, 1989. — 160 с.
3. *Тихоненко А.М.* Ультраструктура вирусов бактерий. — М.: Наука, 1968. — 90 с.
4. *Ansaldi M.* Cell biology perspectives in phage biology // Front. Biosci. — 2012. — № 4. — P. 1823–1829.
5. *Casjens S.R., Thuman-Commike P.A.* Evolution of mosaically related tailed bacteriophage genomes seen through the lens of phage P22 virion assembly // Virology. — 2011. — V. 411. — № 2. — P. 393–415.
6. *Culley A.I.* Virophages to viromes: a report from the frontier of viral oceanography // Curr. Opin. Virol. — 2011. — V. 1. — № 1. — P. 52–57.
7. *Krupovic M., Prangishvili D., Hendrix R.W. et al.* Genomics of bacterial and archaeal viruses: dynamics within the prokaryotic virosphere // Microbiol. Mol. Biol. Rev. — 2011. — V. 75. — № 4. — P. 610–635.
8. *Lavigne R., Molineux I.J., Kropinski A.M.* Order Caudovirales // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 39–45.
9. *Li W.K., Andersen R.A., Gifford D.J. et al.* Planktonic microbes in the Gulf of Maine area // PLoS One. — 2011. — V. 6. — № 6. — P. e20981.
10. *Mahony J., van Sinderen D.* Structural aspects of the interaction of dairy phages with their host bacteria // Viruses. — 2012. — V. 4. — № 9. — P. 1410–1424.
11. *Veesler D., Cambillau C.* A common evolutionary origin for tailed-bacteriophage functional modules and bacterial machineries // Microbiol. Mol. Biol. Rev. — 2011. — V. 75. — № 3. — P. 423–433.

1.2.1.1.1. Миовирусы (*Myoviridae*)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от др.-греч. μιοζ — мышца, так как представители этого семейства имеют сокращающийся хвостовой отросток. *Myoviridae* включает 8 родов: *I3-like viruses*, *Mu-like viruses*, *P1-like viruses*, *P2-like viruses*, *PhiH-like viruses*, *PhiKZ-like viruses*, *SPO1-like viruses*, *T4-like viruses*.

I3-like viruses: фаг микобактерий I3 (I3 — *Mycobacterium* phage I3) (прототипный).

Mu-like viruses: фаг энтеробактерий Mu (Mu — enterobacteria phage Mu)[1] (прототипный); фаг псевдомонас {B3, B39, D3112, PM69} ({B3, B39, D3112, PM69} — *Pseudomonas* phage {B3, B39, D3112, PM69}); фаг вибрионов VcA3 (VcA3 — *Vibrio* phage VcA3).

P1-like viruses: фаг энтеробактерий P1 (P1 — enterobacteria phage P1) (прототипный); фаг аэромонас {43, D6} ({43, D6} — *Aeromonas*

[1] Mu синонимичен ранее самостоятельным фагам энтеробактерий {D108, Mu-1} ({D108, Mu-1} — enterobacteria phage {D108, Mu-1}).

phage {43, D6}); фаг энтеробактерий j2 (j2 — enterobacteria phage j2); фаг вибрионов {P147, PhiVP25} ({P147, PhiVP25} — *Vibrio* phage {P147, PhiVP25}); фаг энтеробактерий PhiW39 (PhiW39 — enterobacteria phage PhiW39); фаг ацетобактерий pKG-{2, 3} (pKG-{2, 3} — acetobacter phage pKG-{2, 3}); фаг псевдомонас PP8 (PP8 — *Pseudomonas* phage PP8).

P2-like viruses: фаг энтеробактерий P2 (P2 — enterobacteria phage P2) (прототипный); фаг энтеробактерий 186 (186 — enterobacteria phage 186); фаг аэромонас 29 (29 — *Aeromonas* phage 29); фаг энтеробактерий 299 (299 — enterobacteria phage 299); фаг аэромонас 37 (37 — *Aeromonas* phage 37); фаг пастерелл AU (AU — *Pasteurella* phage AU); фаг энтеробактерий Beccles (Beccles — enterobacteria phage Beccles); фаг сальмонелл Fels-2 (Fels-2 — *Salmonella* phage Fels-2); фаг гемофильных палочек HP{1, 2} (HP{1, 2} — *Haemophilus* phage HP{1, 2})[2]; фаг вибрионов K139 (K139 — *Vibrio* phage K139); фаг каулобактерий PhiCr24 (PhiCr24 — *Caulobacter* phage PhiCr24); фаг псевдомонас PhiCTX (PhiCTX — *Pseudomonas* phage PhiCTX); фаг ризобиум Phi-gal-1/R (Phi-gal-1/R — *Rhizobium* phage Phi-gal-1/R); фаг агробактерий PIIBNV6 (PIIBNV6 — *Agrobacterium* phage PIIBNV6); фаг энтеробактерий Pk2 (Pk2 — enterobacteria phage Pk2); фаг псевдомонас PsP3 (PsP3 — *Pseudomonas* phage PsP3); фаг вибрионов X29 (X29 — *Vibrio* phage X29); фаг энтеробактерий W-Phi (W-Phi — enterobacteria phage W-Phi); фаг ризобиум WT1 (WT1 — *Rhizobium* phage WT1).

PhiH-like viruses: фаг галобактерий phiH (PhiH — *Halobacterium* phage phiH) (прототипный).

PhiKZ-like viruses: фаг псевдомонас phiKZ (PhiKZ — *Pseudomonas* phage phiKZ)[3] (прототипный); фаг псевдомонас {201phi2-1, EL, Lin68} ({201phi2-1, EL, Lin68} — *Pseudomonas* phage {201phi2-1, EL, Lin68}).

SPO1-like viruses: фаг бацилл SPO1 (SPO1 — *Bacillus* phage SPO1)[4] (прототипный); фаг бацилл {2C, AR1, GS1, I9, NLP-1, Phi25, Phi-e SP5, SW} ({2C, AR1, GS1, I9, NLP-1, Phi25, Phi-e SP5, SW} — *Bacillus* phage {2C, AR1, GS1, I9, NLP-1, Phi25, Phi-e SP5, SW}); фаг лактобацилл 222a (222a — *Lactobacillus* phage 222a).

T4-like viruses: фаг энтеробактерий T4 (T4 — enterobacteria phage T4)[5] (прототипный); фаг энтеробактерий 11F (11F — enterobacteria phage 11F); фаг ацинетобактерий 133 (133 — *Acinetobacter* phage 133); фаг аэромонас 25 (25 — *Aeromonas* phage 25); фаг энтеробактерий 3 (3 — enterobacteria phage 3); фаг аэромонас 31 (31 — *Aeromonas* phage 31); фаг энтеробактерий 3T+ (3T+ — enterobacteria phage 3T+); фаг аэромонас 40RR2.8t (40RR2.8t — *Aeromonas* phage 40RR2.8t)[6]; фаг псевдомонас 42 (42 — *Pseudomonas* phage 42); фаг энтеробактерий {50, 5845} ({50, 5845} — enterobacteria phage {50, 5845}); фаг аэромонас 65 (65 — *Aeromonas* phage 65); фаг энтеробактерий {66F, 8893, 9/0} ({66F, 8893, 9/0} — enterobacteria phage {66F, 8893, 9/0}); фаг аэромонас Aeh1 (Aeh1 — *Aeromonas* phage Aeh1); фаг энтеробактерий aeI (aeI — enterobacteria phage aeI); фаг аэромонас Aer1 (Aer1 — *Aeromonas* phage Aer1); фаг энтеробактерий {alpha1, DdV1} ({alpha1, DdV1} — enterobacteria phage {alpha1, DdV1}); фаг ацинетобактерий E{4, 5} (E{4, 5} — *Acinetobacter* phage E{4, 5}); фаг энтеробактерий {F7, K13} ({F7, K13} — enterobacteria phage {F7, K13}); фаг вибрионов nt-1 (nt-1 — *Vibrio* phage nt-1)[7]; фаг энтеробактерий {RB{42, 43, 49, 69}, S{MB, MP2, V14}} ({RB{42, 43, 49, 69}, S{MB, MP2, V14}} — enterobacteria phage {RB{42, 43, 49, 69}, S{MB, MP2, V14}})[8].

[2] HP1 синонимичен ранее самостоятельному фагу гемофильных палочек S2 (S2 — *Haemophilus* phage S2).

[3] Этот бактериофаг был впервые изолирован в 1975 г. в Казахстане [1], поэтому в научной литературе можно встретить синонимичные обозначения — φKazakhstan и φKaz.

[4] В аббревиатуре SPO1 фигурирует англ. буква «O» — от англ. *Osaka* (г. Осака в Японии), где этот вирус был впервые изолирован; однако в научной литературе часто приходится встречать замену «O» на цифру «0», и обозначения SPO1 и SP01 следует считать синонимичными.

[5] T4 синонимичен ранее самостоятельному фагу энтеробактерий C16 (C16 — enterobacteria phage C16).

[6] 40RR2.8t синонимичен ранее самостоятельному фагу аэромонас 40R (40R — *Aeromonas* phage 40R).

[7] nt-1 синонимичен ранее самостоятельному фагу вибрионов KVP20 (KVP20 — *Vibrio* phage KVP20).

[8] SV14 синонимичен ранее самостоятельному фагу энтеробактерий D2A (D2A — enterobacteria phage D2A).

Неклассифицированные вирусы сем. *Myoviridae*: фаг энтеробактерий 01 (01 — enterobacteria phage 01); фаг вибрионов 06N-22P (06N-22P — *Vibrio* phage 06N-22P); фаг энтеробактерий 121 (121 — enterobacteria phage 121); фаг псевдомонас 12S (12S — *Pseudomonas* phage 12S); фаг энтеробактерий 16-19 (16-19 — enterobacteria phage 16-19); фаг листерий 4211 (4211 — *Listeria* phage 4211); фаг аэромонас 51 (51 — *Aeromonas* phage 51); фаг аэромонас 59.1 (59.1 — *Aeromonas* phage 59.1); фаг энтеробактерий 9266 (9266 — enterobacteria phage 9266); фаг ацинетобактерий A3/2 (A3/2 — *Acinetobacter* phage A3/2); фаг листерий A511 (A511 — *Listeria* phage A511); фаг алкалиген A6 (A6 — *Alcaligenes* phage A6); фаг ацинетобактерий A10/45 (A10/45 — *Acinetobacter* phage A10/45); фаг аэромонас Aeh2 (Aeh2 — *Aeromonas* phage Aeh2); фаг цианобактерий AS-1 (AS-1 — *Cyanobacteria* phage AS-1); фаг бацилл Bace-11 (Bace-11 — *Bacillus* phage Bace-11); фаг микоплазм Br1 (Br1 — *Mollicutes* phage Br1); фаг ацинетобактерий BS46 (BS46 — *Acinetobacter* phage BS46); фаг клостридий CE-beta (CE-beta — *Clostridium* phage CE-beta); фаг ризобиум CM1 (CM1 — *Rhizobium* phage CM1); фаг бацилл CP-54 (CP-54 — *Bacillus* phage CP-54); фаг ризобиум CT4 (CT4 — *Rhizobium* phage CT4); фаг ацинетобактерий E14 (E14 — *Acinetobacter* phage E14); фаг энтеробактерий FC3-9 (FC3-9 — enterobacteria phage FC3-9); фаг лактобацилл fri (fri — *Lactobacillus* phage fri); фаг бацилл G (G — *Bacillus* phage G); фаг галорубрум HF2 (HF2 — *Halorubrum* phage HF2); фаг клостридий HM3 (HM3 — *Clostridium* phage HM3); фаг лактобацилл h{v, w} (h{v, w} — *Lactobacillus* phage h{v, w}); фаг вибрионов II (II — *Vibrio* phage II); фаг энтеробактерий Kl9 (Kl9 — enterobacteria phage Kl9); фаг вибрионов kappa (kappa — *Vibrio* phage kappa); фаг ризобиум m (m — *Rhizobium* phage m); фаг цианобактерий Ma-LMM01 (Ma-LMM01 — *Microcystis aeruginosa* phage Ma-LMM01); фаг бацилл MP13 (MP13 — *Bacillus* phage MP13); фаг цианобактерий N1 (N1 — *Cyanobacteria* phage N1); фаг псевдомонас PB-1 (PB-1 — *Pseudomonas* phage PB-1); фаг энтеробактерий phi92 (Phi92 — enterobacteria phage phi92); фаг энтеробактерий phiP27 (PhiP27 — enterobacteria phage phiP27); фаг псевдомонас phiW-14 (PhiW-14 — *Pseudomonas* phage phiW-14); фаг бацилл PBS1 (PBS1 — *Bacillus* phage PBS1); фаг псевдомонас PS17 (PS17 — *Pseudomonas* phage PS17); фаг цианобактерий S-6(L) (S-6(L) — *Cyanobacteria* phage S-6(L)); фаг шигелл SfV (SfV — Shigella phage SfV); фаг бацилл SP{3, 10, 15, 50} (SP{3, 10, 15, 50} — *Bacillus* phage SP{3, 10, 15, 50}); фаг бацилл Spy-{2, 3} (Spy-{2, 3} — *Bacillus* phage Spy-{2, 3}); фаг бацилл SST (SST — *Bacillus* phage SST); фаг эширихий V7 (V7 — *Escherichia coli* phage V7); фаг энтеробактерий ViI (ViI — enterobacteria phage ViI); фаг вибрионов VP1 (VP1 — *Vibrio* phage VP1); фаг ксантомонас XP5 (XP5 — *Xanthomonas* phage XP5).

Общий план строения вирионов *Myoviridae* представлен на рис. 1.2.1–1.2.2. У вирусов рода *T4-like viruses* икосаэдрическая головка и хвост (см. рис. 1.2.2), имеют размеры 111 × 78 нм (152 капсомера; T = 13, с небольшим удлинением), 113 × 16 нм, 6 длинных фибрилл, Mr = 210 МДа, ρ_{CsCl} = 1,50 г/см^3, $s_{20,w}$ = 1 030 S, геном 168–169 тыс. п.н.о.; *I3-like viruses* — 75–95 × 70–90 нм, 53 × 16 нм, геном 153–154 тыс. п.н.о.; *Mu-like viruses* — 60 × 60 нм, 120 × 18 нм, 6 коротких фибрилл, ρ_{CsCl} = 1,49 г/см^3, геном 36–40 тыс. п.н.о.; *P1-like viruses* — 85 × 65 нм, 170–240 × 18 нм, 6 длинных фибрилл по 90 нм, ρ_{CsCl} = 1,48 г/см^3, геном порядка 100 тыс. п.н.о.; *P2-like viruses* — 65 × 60 нм (72 капсомера: 60 гексамеров, 12 пентаметров; T = 7), 135 × 18 нм, Mr = 58 МДа, ρ_{CsCl} = 1,43 г/см^3, $s_{20,w}$ = 283 S, геном около 34 тыс. п.н.о.; *PhiH-like viruses* — 64 × 60 нм, 170 × 18 нм, 6 коротких фибрилл, геном около 59 тыс. п.н.о.; *PhiKZ-like viruses* — 160 × 145 нм (T = 27), 159 × 16 нм (44 белковых кольца толщиной 3,62 нм, каждое из которых состоит из 6 молекул gp29; поворот колец относительно предыдущего на 22°), выраженная базальная пластинка (80 × 35 нм), 6 длинных фибрилл по 50 нм, ρ_{CsCl} = 1,37 г/см^3, геном 280–316 тыс. п.н.о.; *SPO1-like viruses*: 94 × 90 нм, 150 × 18 нм, широкая (60 нм) базальная пластинка, Mr = 180 МДа, ρ_{CsCl} = 1,54 г/см^3, $s_{20,w}$ = 794 S, геном 140–160 тыс. п.н.о. [1–6].

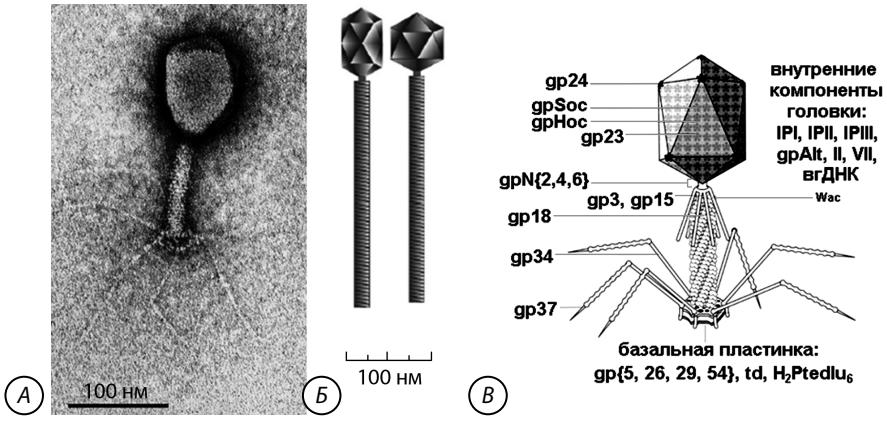


Рис. 1.2.2. Морфология вириона представителей *Myoviridae* [2, 5]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов фага Т4 (*T4-like viruses*); *Б* — схематическое изображение вириона; *В* — расположение субъединиц вириона фага Т4 (*T4-like viruses*)

Фаги сем. *Myoviridae* имеют хвостовые отростки, способные к сокращению, что позволяет рассматривать их как объекты нанобиотехнологий — как наноскопические движители (см. п. 2.2.2.8) [3].

Литература

1. *Крылов В.Н., Смирнова Т.А., Ребентиш Б.А. и др.* Структура частицы бактериофага PhiKZ // Вопр. вирусол. — 1978. — № 5. — С. 568–571.
2. *Тихоненко А.М.* Ультраструктура вирусов бактерий. — М.: Наука, 1968. — 90 с.
3. *Урываев Л.В., Альховский С.В., Самохвалов Е.И. и др.* Вирусы как объекты и инструменты нанобиотехнологий // Вопр. вирусол. — 2012. — Прил. 1. — С. 52–65.
4. *Kropinski A.M., Lingohr E.J., Moyles D.M. et al.* Escherichia coli O157:H7 typing phage V7 is a T4-like virus // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 18. — P. 10246.
5. *Lavigne R., Ceyssens P.-J.* Family Myoviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 46–62.
6. *Wu W., Thomas J.A., Cheng N. et al.* Bubblegrams reveal the inner body of bacteriophage φKZ // Science. — 2012. — V. 335. — № 6065. — P. 182.

1.2.1.1.2. Подовирусы (*Podoviridae*)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от др.-греч. ποδοζ — лапа, так как вирусы этого семейства имеют короткий хвост. *Podoviridae* включает 11 родов, три из которых — *PhiKMV-like viruses*, *SP6-like viruses* и *T7-like viruses* — объединены в подсем. *Autographivirinae*[9] (от нем. *autographein* — самоскрепление, т.е. самотранскрипция, так как вирусная полимераза кодируется отдельным сегментом); 2 рода — *AHJD-like viruses* и *Phi29-like viruses* — в подсем. *Picovirinae* (от лат. *pico* — маленький, так как вирусы этого подсемейства имеют самые маленькие размеры генома среди хвостатых фагов); остальные 6 родов — *BPP-1-like viruses*, *Epsilon15-like viruses*, *LUZ24-like viruses*, *N4-like viruses*, *P22-like viruses* и *Phieco32-like viruses* — не классифицированы до уровня подсемейств [4].

AHJD-like viruses: фаг стафилококков 44AHJD (44AHJD — *Staphylococcus* phage 44AHJD)[10] (прототипный); фаг стрептококков C1 (C1 — *Streptococcus* phage C1).

BPP-1-like viruses: фаг бордетелл BPP-1 (BPP-1 — *Bordetella* phage BPP-1) (прототипный); фаг бурхольдерий BcepC6B (BcepC6B — *Burhkolderia* phage BcepC6B).

Epsilon15-like viruses: фаг сальмонелл Eta15 (Eta15 — *Salmonella* phage epsilon15)[11] (прото-

[9] Ранее вирусы, входящие в состав подсем. *Autographivirinae*, объединялись в супергруппу Т7.

[10] 44AHJD включает ранее самостоятельные фаги стафилококков {66, phiP68, SAP2} ({66, phiP68, SAP2} — *Staphylococcus phage* {66, phiP68, SAP2}).

[11] Eta15 синонимичен другому часто встречающемуся обозначению ε15.

типный); фаг эширихий V10 (V10 — *Escherichia* phage phiV10)[12].

LUZ24-like viruses: фаг псевдомонас LUZ24 (LUZ24 — *Pseudomonas* phage LUZ24) (прототипный); фаг псевдомонас PaP3 (PaP3 — *Pseudomonas* phage PaP3).

N4-like viruses: фаг эширихий N4 (N4 — *Escherichia coli* bacteriophage N4) (прототипный); фаг силицибактерий DSS3Phi2 (DSS3Phi2 — *Silicibacter* phage DSS3Phi2); фаг сульфитобактерий EE36Phi1 (EE36Phi1 — *Sulfitobacter* phage EE36Phi1); фаг псевдомонас {LIT1, LUZ7} ({LIT1, LUZ7} — *Pseudomonas* phage {LIT1, LUZ7}); фаг энтеробактерий {PEV2, Sd} ({PEV2, Sd} — enterobacteria phage {PEV2, Sd}).

P22-like viruses: фаг энтеробактерий P22 (P22 — enterobacteria phage P22)[13] (прототипный); фаг вибрионов 06N-72P (06N-72P — *Vibrio* phage O6N-72P); фаг псевдомонас 525 (525 — *Pseudomonas* phage 525); фаг азотобактерий A12 (A12 — *Azotobacter* phage A12); фаг аэромонас Aa-1 (Aa-1 — *Aeromonas* phage Aa-1); фаг сальмонелл HK620 (HK620 — *Salmonella* phage HK620); фаг гифомикробов HyPhi30 (HyPhi30 — *Hyphomicrobium* phage HyPhi30); фаг энтеробактерий {L, LP7, MG40, PSA78} ({L, LP7, MG40, PSA78} — enterobacteria phage {L, LP7, MG40, PSA78}); фаг сальмонелл ST64T (ST64T — *Salmonella* phage ST64T); фаг шигелл (Sf6 — *Shigella* phage Sf6).

Phi29-like viruses: фаг бацилл phi29 (Phi29 — Bacillus phage phi29) (прототипный); фаг бацилл {AR13, B103, BS32, GA-1, Phi15} ({AR13, B103, BS32, GA-1, Phi15} — *Bacillus* phage {AR13, B103, BS32, GA-1, Phi15}); фаг курций K{6, 7} (K{6, 7} — *Kurthia* phage K{6, 7}); фаг бацилл {M2, MY2, Nf, N Phi, PZA, SF5} ({M2, MY2, Nf, N Phi, PZA, SF5} — *Bacillus* phage {M2, MY2, Nf, N Phi, PZA, SF5}).

Phieco32-like viruses: фаг энтеробактерий phiEco32 (PhiEco32 — enterobacteria phage phiEco32) (прототипный); фаг сальмонелл 7-11 (7-11 — *Salmonella* phage 7-11).

PhiKMV-like viruses: фаг псевдомонас phiKMV (PhiKMV — *Pseudomonas* phage phiKMV)[14] (прототипный); фаг каулобактерий Cd1 (Cd1 — *Caulobacter* phage Cd1); фаг клебсиелл KP34 (KP34 — *Klebsiella* phage KP34); фаг псевдомонас {LKA{1, 16}, LUZ19, phi-2, phikF77, PT{2, 5}} ({LKA{1, 16}, LUZ19, phi-2, phikF77, PT{2, 5}} — *Pseudomonas* phage {LKA{1, 16}, LUZ19, phi-2, phikF77, PT{2, 5}}); фаг ральстоний RSB1 (RSB1 — *Ralstonia* phage RSB1); фаг вибрионов VP93 (VP93 — *Vibrio* phage VP93).

SP6-like viruses: фаг энтеробактерий SP6 (SP6 — enterobacteria phage SP6) (прототипный); фаг эрвиний Era103 (Era103 — *Erwinia phage* Era103); фаг энтеробактерий {K1-5, K5, KE1} ({K1-5, K5, KE1} — enterobacteria phage {K1-5, K5, KE1}).

T7-like viruses: фаг энтеробактерий T7 (T7 — enterobacteria phage T7) (прототипный); фаг энтеробактерий 13a (13a — enterobacteria phage 13a); фаг ризобиум 2 (2 — *Rhizobium* phage 2); фаг энтеробактерий 285P (285P — enterobacteria phage 285P); фаг энтеробактерий BA14 (BA14 — enterobacteria phage BA14); фаг ерсиний Берлин (Berlin — *Yersinia* Berlin); фаг энтеробактерий EcoDS1 (EcoDS1 — enterobacteria phage EcoDS1); фаг псевдомонас gh-1 (gh-1 — *Pseudomonas* phage gh-1); фаг энтеробактерий H (H — enterobacteria phage H); фаг вибрионов III (III — *Vibrio* phage III); фаг энтеробактерий IV (IV — enterobacteria phage IV); фаг клебсиелл K11 (K11 — *Klebsiella* phage K11); фаг эширихий K1F (K1F — *Escherichia* phage K1F); фаг клебсиелл KP32 (KP32 — *Klebsiella* phage KP32); фаг клуйвер Kvp1 (Kvp1 — *Kluyvera* phage Kvp1); фаг морганелл MnP1 (MnP1 — *Morganella* phage MmP1); фаг вибрионов N4 (N4 — *Vibrio* phage N4); фаг энтеробактерий Phi1.2 (Phi1.2 — enterobacteria phage Phi1.2); фаг ерсиний PhiA1122 (PhiA1122 — *Yersinia* phage PhiA1122); фаг энтеробактерий Phi{I, II} (Phi{I, II} — enterobacteria phage Phi{I, II}); фаг псевдомонас PhiPLS{27, 743} (PhiPLS{27,

[12] V10 синонимичен другим часто встречающимся обозначениям: phiV10 и φV10.

[13] P22 включает в себя ранее самостоятельные фаги сальмонелл ε34 (ε34 — *Salmonella phage* ε34) и энтеробактерий ST104 (ST104 — enterobacteria phage ST104).

[14] PhiKMV ранее иногда обозначали как φKMV.

743} — *Pseudomonas* phage PhiPLS{27, 743}); фаг сальмонелл PhiSG-JL2 (PhiSG-JL2 — *Salmonella* phage phiSG-JL2); фаг ерсиний PhiYeO3-12 (PhiYeO3-12 — *Yersinia* phage PhiYeO3-12); фаг псевдомонас Psy9220 (Psy9220 — *Pseudomonas* phage Psy9220); фаг энтеробактерий {PTB, R, T3} ({PTB, R, T3} — enterobacteria phage {PTB, R, T3}); фаг вибрионов VP4 (VP4 — *Vibrio* phage VP4); фаг энтеробактерий {ViIII, W31, WPK} ({ViIII, W31, WPK} — enterobacteria phage {ViIII, W31, WPK}); фаг энтеробактерий Y (Y — enterobacteria phage Y); фаг ерсиний Yepe2 (Yepe2 — *Yersinia* phage Yepe2).

Неклассифицированные вирусы сем. *Podoviridae*: фаг псевдомонас 119X (119X — *Pseudomonas* phage 119X); фаг стрептококков 182 (182 — *Streptococcus* phage 182); фаг пастерелл 22 (22 — *Pasteurella* phage 22); фаг стрептококков 2BV (2BV — *Streptococcus* phage 2BV); фаг вибрионов 4996 (4996 — *Vibrio* phage 4996); фаг коринеформ 7/26 (7/26 — *Coryneform* phage 7/26); фаг энтеробактерий 7480b (7480b — enterobacteria phage 7480b); фаг актинобактерий A36 (A36 — *Acinetobacter* phage A36); фаг цианобактерий A-4(L) (A-4(L) — *Cyanobacteria* phage A-4(L)); фаг цианобактерий AC-1 (AC-1 — *Cyanobacteria* phage AC-1); фаг коринеформ AN25S-1 (AN25S-1 — *Coryneform* phage AN25S-1); фаг актиномицетов Av-1 (Av-1 — *Actinomyces* phage Av-1)[15]; фаг микоплазм C3 (C3 — *Mollicutes* phage C3); фаг стрептококков {Cp-1, Cvir } ({Cp-1, Cvir } — *Streptococcus* phage {Cp-1, Cvir }); фаг энтеробактерий Esc-7-11 (Esc-7-11 — enterobacteria phage Esc-7-11); фаг псевдомонас F116 (F116 — *Pseudomonas* phage F116); фаг стрептококков H39 (H39 — *Streptococcus* phage H39); фаг клостридий HM2 (HM2 — *Clostridium* phage HM2); фаг вибрионов I (I — *Vibrio* phage I); фаг лактококков KSY1 (KSY1 — *Lactococcus* phage KSY1); фаг микоплазм L3 (L3 — *Mollicutes* phage L3); фаг цианобактерий LPP-1 (LPP-1 — *Cyanobacteria* phage LPP-1); фаг вибрионов OXN-100P (OXN-100P — *Vibrio* phage OX N-100P); фаг синехококков P60 (P60 — *Synechococcus* phage P60); фаг формидиум Pf-WMP{3, 4} (Pf-WMP{3, 4} — *Phormidium* phage Pf-WMP{3, 4}); фаг микобактерий phi17 (Phi17 — *Mycobacterium* phage phi17); фаг бацилл PhiBa1 (PhiBa1 — *Bacillus* phage PhiBa1); фаг прохлорококков P-SSP7 (P-SSP7 — *Prochlorococcus* phage P-SSP7); фаг цианобактерий SM-1 (SM-1 — *Cyanobacteria* phage SM-1); фаг синехококков syn5 (syn5 — *Synechococcus* phage syn5); фаг микоплазм P1 (P1 — *Mycoplasma* phage P1); фаг ризобиум phi2042 (Phi2042 — *Rhizobium* phage phi2042); фаг лактококков PO34 (PO34 — *Lactococcus* phage PO34); фаг ксантомонас RR66 (RR66 — *Xanthomonas* phage RR66); фаг розеобактерий SIO1 (SIO1 — *Roseobacter* phage SIO1); фаг бруцелл Tb (Tb — *Brucella* phage Tb); фаг вибрионов VpV262 (VpV262 — *Vibrio* phage VpV262); фаг энтеробактерий W8 (W8 — enterobacteria phage W8).

Общий план строения вирионов *Podoviridae* представлен на рис. 1.2.3. Фаги этого семейства имеют икосаэдрические нуклеокапсиды, короткие несокращаемые хвосты размером примерно 20 × 8 нм и 6 фибрилл. Представители рода *PhiKMV-like viruses* имеют нуклеокапсид (головку) диаметром 60 нм и короткий хвост, Mr = 48 МДа, ρ_{CsCl} = 1,50 г/см^3, $s_{20,w}$ = 510 S, геном 42 тыс. п.н.о.; *SP6-like viruses* — нуклеокапсид 65–68 нм, мочковатую систему коротких фибрилл, размер генома 43–45 тыс. п.н.о.; *T7-like viruses* — нуклеокапсид 60 нм, состоящий из 72 капсомеров (60 гексамеров и 12 пентамеров, T = 7), хвост 17 × 8 нм и 6 коротких фибрилл, Mr = 48 МДа, ρ_{CsCl} = 1,50 г/см^3, $s_{20,w}$ = 510 S, геном около 40 тыс. п.н.о.; *AHJD-like viruses* — головка (60 нм) значительно отделена от «воротника» (см. рис. 1.2.1, *A*), геном 16–19 тыс. п.н.о.; *Phi29-like viruses* — нуклеокапсид 54 × 42 нм состоит из 41 капсомера (30 гексамеров, 11 пентамеров, T = 3), 55 отростков от головки (у некоторых), хвост 46 × 8 нм, Mr = 290 МДа, ρ_{CsCl} = 1,46 г/см^3, $s_{20,w}$ = 254 S, геном около 16–20 тыс. п.н.о.; *BPP-1-like viruses* — нуклеокапсид размером 60 нм, фибриллы имеют на концах двудольные утолщения, геном 42–43 тыс. п.н.о.; *Epsilon15-like viruses* — нуклеокапсид диаметром 70 нм (60 гексамеров и 11 пентамеров), коротких (15 нм) фибрилл-усиков, заключённых

[15] Актиномицетовые бактерии ранее не вполне корректно назывались *лучистые грибки*.

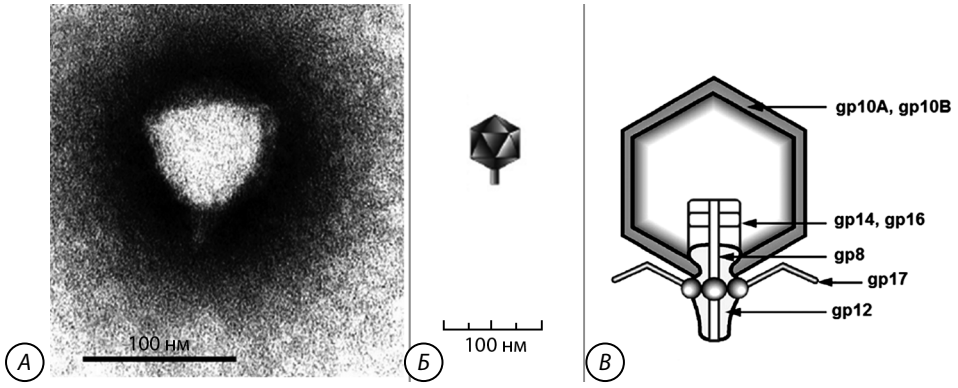


Рис. 1.2.3. Морфология вириона представителей *Podoviridae* [4]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов фага Т7 (*T7-like viruses*); *Б* — схематическое изображение вириона; *В* — расположение субъединиц вириона фага Т7 (*T7-like viruses*)

в кожух (17 × 14 нм), геном 39 тыс. п.н.о.; *LUZ24-like viruses* — головку диаметром 63 нм, короткий хвост (12 × 8 нм), геном 44–45 тыс. п.н.о.; *N4-like viruses* — нуклеокапсид (70 нм), короткий хвост (10 нм), выраженный «воротник» (см. рис. 1.2.1, *А*), Mr = 84 МДа, ρ_{CsCl} = 1,50 г/см^3, геном 70–71 тыс. п.н.о.; *P22-like viruses* — нуклеокапсид (59 × 63 нм), состоящий из 72 капсомеров (60 гексамеров, 12 пентамеров, T = 7), хвост (18 нм), ρ_{CsCl} = 1,50 г/см^3, $s_{20,w}$ = 500 S, геном 41–42 тыс. п.н.о.; *Phieco32-like viruses* — вытянутый нуклеокапсид (145 × 44 нм), хвост (13 × 8 нм), геном 77–78 тыс. п.н.о. [1–5].

Литература

1. *Aksyuk A.A., Bowman V.D., Kaufmann B. et al.* Structural investigations of a Podoviridae streptococcus phage C1, implications for the mechanism of viral entry // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2012. — V. 109. — № 35. — P. 14001–14006.
2. *Fan H., Fan H., An X. et al.* Complete genome sequence of IME11, a new N4-Like bacteriophage // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 24. — P. 13861.
3. *Kleppen H.P., Holo H., Jeon S.R. et al.* Novel Podoviridae family bacteriophage infecting Weissella cibaria isolated from Kimchi // Appl. Environ. Microbiol. — 2012. — V. 78. — № 20. — P. 7299–7308.
4. *Lavigne R., Kropinski A.M.* Family Podoviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 63–85.
5. *Pringsulaka O., Patarasinpaiboon N., Suwannasai N. et al.* Isolation and characterisation of a novel Podoviridae-phage infecting Weissella cibaria N22 from Nham, a Thai fermented pork sausage // Food Microbiol. — 2011. — V. 28. — № 3. — P. 518–525.

1.2.1.1.3. Сифовирусы (*Siphoviridae*)
(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от др.-греч. σίφων — трубка, указывая на длинный хвост вирусов этого семейства. *Siphoviridae* включает 9 родов: *c2-like viruses*, *L5-like viruses*, *Lambda-like viruses*, *N15-like viruses*, *PhiC31-like viruses*, *PsiM1-like viruses*, *SPbeta-like viruses*, *T1-like viruses*, *T5-like viruses*.

c2-like viruses: фаг лактококков c2 (c2 — *Lactococcus* phage c2) (прототипный); фаг лактококков {φvML3, bIL67, P001, PBc6A} ({φvML3, bIL67, P001, PBc6A} — *Lactococcus* phage {φvML3, bIL67, P001, PBc6A})[16].

L5-like viruses: фаг микобактерий L5 (L5 — *Mycobacterium* phage L5) (прототипный); фаг микобактерий {Bxb1, D29, GS4E, Leo, minetti} ({Bxb1, D29, GS4E, Leo, minetti} — *Mycobacterium* phage {Bxb1, D29, GS4E, Leo, minetti}).

Lambda-like viruses: фаг энтеробактерий λ (λ — enterobacteria phage λ) (прототипный); фаг ризобиум 16-6-2 (16-6-2 — *Rhizobium* phage 16-6-2); фаг энтеробактерий {φ80, FD328, HK022, HK97, PA-2} ({φ80, FD328, HK022, HK97, PA-2} — enterobacteria phage {φ80, FD328, HK022, HK97, PA-2}).

[16] φvML3 имеет следующие устаревшие синонимические обозначения: ML3, ml3, 3ML.

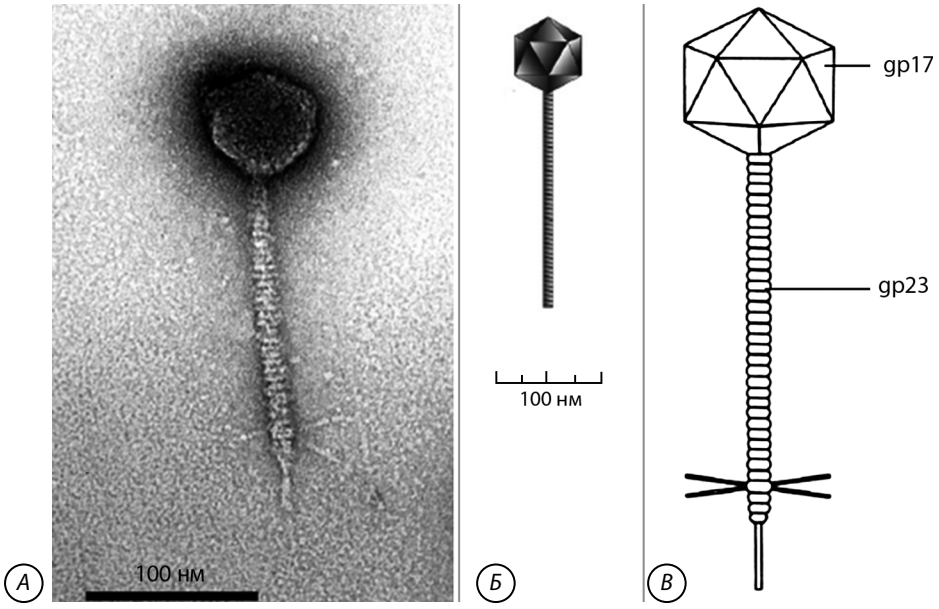


Рис. 1.2.4. Морфология вириона представителей *Siphoviridae* [4]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов фага λ (*Lambda-like viruses*); *Б* — схематическое изображение вириона; *В* — расположение субъединиц вириона фага λ (*Lambda-like viruses*)

N15-like viruses: фаг энтеробактерий N15 (N15 — enterobacteria phage N15) (прототипный); фаг ерсиний PY54 (PY54 — *Yersinia* phage PY54).

PhiC31-like viruses: фаг стрептомицетов phiC31 (PhiC31 — *Streptomyces* phage phiC31) (прототипный); фаг стрептомицетов {phiBT1, R4, RP{2, 3}, SEA, TG1, VP5} ({phiBT1, R4, RP{2, 3}, SEA, TG1, VP5} — *Streptomyces* phage {phiBT1, R4, RP{2, 3}, SEA, TG1, VP5}).

PsiM1-like viruses: фаг метанобактерий psiM1 (PsiM1 — *Methanobacterium* phage psiM1) (прототипный); фаг метанобактерий {FF3, PG} ({FF3, PG} — *Methanobacterium* phage {FF3, PG}).

SPbeta-like viruses: фаг бацилл SPbeta (SPbeta — *Bacillus* phage SPbeta)[17] (прототипный).

T1-like viruses: фаг энтеробактерий T1 (T1 — enterobacteria phage T1) (прототипный); фаг энтеробактерий {102, 103, 150, 168, 174, b4, D20, fg, Hi, IC-1} ({102, 103, 150, 168, 174, b4, D20, fg, Hi, IC-1} — enterobacteria phage {102, 103, 150, 168, 174, b4, D20, fg, Hi, IC-1}).

[17] SPbeta имеет следующие устаревшие синонимические обозначения: SPBc, SPBc2.

T5-like viruses: фаг энтеробактерий T5 (T5 — enterobacteria phage T5) (прототипный); фаг вибрионов 149 (IV) (φ149 — enterobacteria phage 149 (IV)); фаг энтеробактерий {BF23, PB, San2} ({BF23, PB, San2} — enterobacteria phage {BF23, PB, San2}) [4].

Общий план строения вирионов *Siphoviridae* представлен на рис. 1.2.4. Фаги этого семейства имеют икосаэдрический нуклеокапсид (головку) и длинный несокращающийся хвост (65–570 × 7–10 нм), состоящий из лежащих друг на друге дисков (каждый диск состоит из 6 субъединиц). Фаги рода *c2-like viruses* имеют нуклеокапсид 56 × 41 нм (иногда встречаются морфологические аберрации в форме головок, состоящих из двух нуклеокапсидов, которые связаны перемычкой), хвост 98 × 9 нм, ρ_{CsCl} = 1,46 г/см^3, геном около 22 тыс. п.н.о.; *L5-like viruses* — нуклеокапсид (60 нм), хвост (135 × 8 нм), Mr = 116 МДа, ρ_{CsCl} = 1,51 г/см^3, $s_{20,w}$ = 410 S, геном порядка 52 тыс. п.н.о.; *Lambda-like viruses* — нуклеокапсид (60 нм), состоящий из 72 капсомеров (60 гексамеров, 12 пентамеров, T = 7), Mr = 60 МДа, ρ_{CsCl} = 1,50 г/см^3, $s_{20,w}$ = 390 S, геном 48–

49 тыс. п.н.о.; *N15-like viruses* — нуклеокапсид 60 нм, хвост 140 × 8 нм, геном 46–47 тыс. п.н.о.; *PhiC31-like viruses* — нуклеокапсид 53 нм, хвост 100 × 5 нм, базальная пластинка 15 нм в диаметре и фибриллы с булавовидными утолщениями на концах, ρ_{CsCl} = 1,49 г/см^3, геном 43 тыс. п.н.о.; *PsiM1-like viruses* — нуклеокапсид 55 нм, хвост 210 × 10 нм, геном 30 тыс. п.н.о.; *SPbeta-like viruses* — нуклеокапсид 81 нм, хвост 355 × 10 нм, ρ_{CsCl} = 1,52 г/см^3, геном 134–135 тыс. п.н.о.; *T1-like viruses* — нуклеокапсид 60 нм, хвост 151 × 8 нм, ρ_{CsCl} = 1,50 г/см^3, геном 49 тыс. п.н.о.; *T5-like viruses* — нуклеокапсид 80 нм, хвост 180 × 9 нм, Mr = 114 МДа, ρ_{CsCl} = 1,53 г/см^3, $s_{20,w}$ = 608 S, геном 121 тыс. п.н.о. [1–6].

Литература

1. *Пташне М.* Переключение генов. Регуляция генной активности и фаг лямбда. — М.: Мир, 1989. — 160 с.
2. *Bebeacua C., Lai L., Vegge C.S. et al.* Visualizing a Complete Siphoviridae by Single-particle Electron Microscopy: The Structure of Lactococcal Phage TP901-1 // J. Virol. — 2012.
3. *Feiss M., Reynolds E., Schrock M. et al.* DNA packaging by lambda-like bacteriophages: mutations broadening the packaging specificity of terminase, the lambda-packaging enzyme // Genetics. — 2010. — V. 184. — № 1. — P. 43–52.
4. *Hendrix R.W., Casjens S.R., Lavigne R.* Family Siphoviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 86–98.
5. *Horgan M., O'Sullivan O., Coffey A. et al.* Genome analysis of the Clostridium difficile phage PhiCD6356, a temperate phage of the Siphoviridae family // Gene. — 2010. — V. 462. — № 1–2. — P. 34–43.
6. *Petrovski S., Dyson Z.A., Seviour R.J. et al.* Small but sufficient: the Rhodococcus phage RRH1 has the smallest known Siphoviridae genome at 14.2 kilobases // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 1. — P. 358–563.

1.2.1.2. Отряд Herpesvirales (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Отряд *Herpesvirales* объединяет три семейства, включающих в себя оболочечные вирусы с линейной дцДНК, хозяевами которых являются двустворчатые моллюски, лучепёрые и костные рыбы, земноводные, пресмыкающиеся, птицы и млекопитающие (табл. 1.2.2). Вирусные семейства данного отряда имеют общую морфологию вириона (рис. 1.2.5) и стратегию репродукции [14]. Процесс репликации осуществляется в ядре инфицированной клетки [4, 5, 11]. В филогенетическом отношении не только *Alloherpesviridae*, *Herpesviridae* и *Malacoherpesviridae* не близкородственны, но и входящие в них роды в массе своей мало похожи друг на друга. Даже общая структура генома у различных представителей *Herpesvirales* отличается значительным разнообразием. Лишь вирусная ДНК-полимераза и АТФазный домен терминазы обладают высоким уровнем гомологии для всех вирусов *Herpesvirales*, свидетельствуя о наличии у них общего предшественника [6, 7, 14, 16].

Центральная (плотная на ЭМ-фотографиях) часть вириона *Herpesvirales* представляет собой вирусный кор (см. рис. 1.2.5) — вгДНК, плотно уложенная в комплексе с коровыми белками. В зрелом инфекционном вирионе кор окружён капсидом (≈ 125 нм), имеющим икосаэдрическую симметрию (T = 16) и сформированным из 161 капсомера (11 пентонов и 150 гексонов, каждый из которых представляет собой соответственно 5 или 6 триплексов из двух различных белковых молекул в отношении 2:1). Капсид погружён в тегумент, который отделяет его от сферической липидной оболочки (≈ 200 нм). Тегумент содержит большое количество белков, которые не имеют принципиального значения для репродукции вируса, однако существенно модулируют ранние этапы жизненного цикла вируса после его проникновения в клетку-мишень. Внешняя липидная оболочка клеточного происхождения содержит несколько сотен шиповидных пепломеров (например, у наиболее изученного HHV-1 их 659), образованных молекулами около десятка (11 — у HHV-1) различных интегральных вирусных белков. Mr (капсид) = $5 \cdot 10^{-16}$ г; Mr (вирион) = $13 \cdot 10^{-16}$ г; ρ_{CsCl} = 1,22–1,28 г/см^3; вирусы отр. *Herpesvirales* чувствительны к кислым средам и жирорастворяющим агентам [1, 9, 14, 15, 19, 20].

Геном *Herpesvirales* состоит из линейной дцДНК (125–295 тыс. п.н.о.; доля G-C-пар 32–75%). У некоторых представителей это-

Таблица 1.2.2

Таксономическая структура отряда *Herpesvirales*

Семейство	Подсемейство	Род	Хозяева	Прототипный вирус
Alloherpesviridae		*Batrachovirus*	Земноводные	RaHV-1 (ranid herpesvirus 1 — герпесвирус лягушек 1)
		Cyprinivirus	Костные рыбы	CyHV-1 (cyprinid herpesvirus 1 — герпесвирус карповых 1)
		Ictalurivirus	Лучепёрые рыбы	IcHV-1 (ictalurid herpesvirus 1 — герпесвирус кошачьих сомов 1)
		Salmonivirus	Лучепёрые рыбы	SalHV-1 (salmonid herpesvirus 1 — герпесвирус лососёвых 1)
	Неклассифицированные		Лучепёрые рыбы, костные рыбы	
Herpesviridae	*Alphaherpesvirinae*	*Iltovirus*	Птицы	GaHV-1 (gallid herpesvirus 1 — герпесвирус кур 1)
		Mardivirus	Птицы	GaHV-2 (gallid herpesvirus 2 — герпесвирус кур 2)
		Simplexvirus	Млекопитающие	HHV-1 (human herpesvirus 1 — герпесвирус человека 1)
		Varicellovirus	Млекопитающие	HHV-3 (human herpesvirus 3 — герпесвирус человека 3)
	Betaherpesvirinae	*Cytomegalovirus*	Млекопитающие	HHV-5 (human herpesvirus 5 — герпесвирус человека 5)
		Muromegalovirus	Млекопитающие	MuHV-1 (murid herpesvirus 1 — герпесвирус мышей 1)
		Proboscivirus	Млекопитающие	ElHV-1 (elephant herpesvirus 1 — герпесвирус слонов 1)
		Roseolovirus	Млекопитающие	HHV-6 (human herpesvirus 6 — герпесвирус человека 6)
	Gammaherpesvirinae	*Lymphocryptovirus*	Млекопитающие	HHV-4 (human herpesvirus 4 — герпесвирус человека 4)
		Macavirus	Млекопитающие	AlHV-1 (alcelaphine herpesvirus 1 — герпесвирус бубалов 1)
		Percavirus	Млекопитающие	EHV-2 (equid herpesvirus 2 — герпесвирус лошадей 2)
		Rhadinovirus	Млекопитающие	SaHV-2 (saimiriine herpesvirus 2 — герпесвирус саймири 2)
	Неклассифицированные		Пресмыкающиеся, млекопитающие	
Malacoherpesviridae		*Ostreavirus*	Двустворчатые и брюхоногие моллюски	OsHV-1 (ostreid herpesvirus 1 — герпесвирус устриц 1)

го отр. 5′- и 3′-концевые области содержат прямые повторы, как протяжённые (например, ≈ 10 тыс. п.н.о. у HHV-6), так и совсем короткие (например, 30 п.н.о. у MuHV-1); у некоторых вирусов прямые концевые повторы могут быть сгруппированы в блоки, причём количество элементов таких блоков на 5′- и 3′-концах может быть различно (например, у HHV-8); возможны инвертированные повторы концевых последовательностей по отношению к аналогам в центральной части генома, которые разбивают геном на две неравные по длине части (например, у HHV-3 и SuHV-1) [3, 6, 13, 14, 16, 18].

Оболочечные пепломеры вириона связываются с клеточными рецепторами и в результате слияния мембран вириона и клетки тегу-

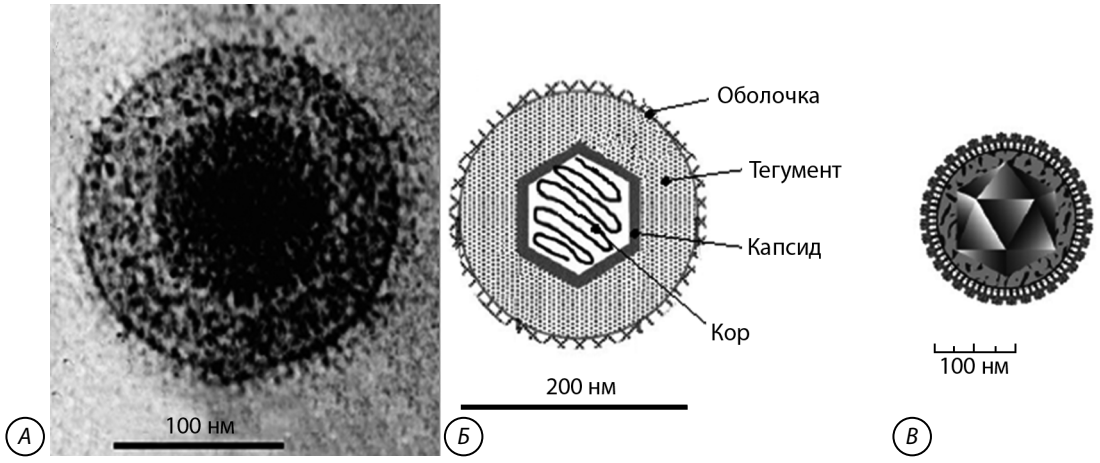


Рис. 1.2.5. Морфология вириона представителей *Herpesvirales* [9, 14, 15, 20]:
А — ЭМ-фотография (криотехнология) HHV-1 (*Herpesviridae*, *Simplexvirus*); *Б* — структура вириона;
В — схематическое изображение вириона

мент и нуклеокапсид проникают в цитоплазму клетки-мишени. Некоторые белки из состава тегумента способны немедленно угнетать продукцию инфицированой клеткой собственных белков. Нуклеокапсид транспортируется к ядерной поре посредством клеточной системы ретроградного микротубулярного транспорта. В случае продуктивной инфекции после проникновения вгДНК в ядро клеточная РНК-полимераза II начинает транскрипцию мРНК для т.н. *сверхранних*, *или* α*-белков*. Последние запускают синтез *ранних*, *или* β*-белков*, среди которых находятся и белки ДНК-полимеразного комплекса, а также белки, модулирующие клеточный метаболизм. Структурные белки принадлежат группе *поздних*, *или* γ*-белков*. Геномы различных вирусов из отр. *Herpesvirales* содержат от 70 до 200 белков. Синтез вгДНК *de novo* осуществляется по механизму «катящегося кольца». Дочерние нуклеокапсиды собираются в ядре, через ядерные поры выходят в цитоплазму и почкуются, приобретая внешнюю оболочку с интегрированными в ней пепломерами на внешней клеточной мембране. Находясь внутри клетки, нуклеокапсид, повидимому, может иметь временные мембраны, происходящие из ядерной и/или ЭР-мембраны. В случае латентной инфекции α-белки не инициируют транскрипцию мРНК β- и γ-белков, в результате чего вгРНК длительное время может существовать в ядре инфицированной клетки в качестве эписомы. Изменения в составе транскрипционных факторов клетки-хозяина могут активировать латентную инфекцию [2, 4, 5, 8, 10, 11].

Каждый отдельный вирус из отр. *Herpesvirales* в подавляющем большинстве случаев поражает хозяев узкой группы родственных видов, хотя сохраняется вероятность проникновения инфекции на виды с более отдалённым родством. Вместе с тем SuHV-1 (*Herpesviridae*, *Alphaherpesvirinae*, *Varicellovirus*) способен вызывать тяжёлые смертельно опасные инфекции (псевдобешенство, или болезнь Ауески) у очень широкого круга хозяев из числа диких и сельскохозяйственных животных. Вообще, для вирусов *Alphaherpesvirinae* характерен более разнообразный спектр хозяев [6, 12, 14, 17].

В настоящее время для вирусов отр. *Herpesvirales* принята единая унифицированная система названий, которая включает латинское название семейства, подсемейства или рода хозяина, сокращённое до суффикса *-id*, после чего следует слово herpesvirus и при необходимости арабская цифра номера. Исключения составляют лишь герпесвирусы человека, обозначаемые как HHV-{1..8} [14]. Соответствия между современными и ранее использовавшимися неунифицированными названиями вирусов *Herpesvirales* представлены в табл. 1.2.3, 1.2.4.

Литература

1. *Aggarwal A., Miranda-Saksena M., Boadle R.A. et al.* Ultrastructural visualization of individual tegument protein dissociation during entry of herpes simplex virus 1 into human and rat dorsal root ganglion neurons // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 11. — P. 6123–6137.
2. *Azab W., El-Sheikh A.* The role of equine herpesvirus type 4 glycoprotein k in virus replication // Viruses. — 2012. — V. 4. — № 8. — P. 1258–1263.
3. *Babra B., Watson G., Xu W. et al.* Analysis of the genome of leporid herpesvirus 4 // Virology. — 2012. — V. 433. — № 1. — P. 183–191.
4. *Bosse J.B., Bauerfeind R., Popilka L. et al.* A beta-herpesvirus with fluorescent capsids to study transport in living cells // PLoS One. — 2012. — V. 7. — № 7. — P. e40585.
5. *Cibulka J., Fraiberk M., Forstova J.* Nuclear actin and lamins in viral infections // Viruses. — 2012. — V. 4. — № 3. — P. 325–347.
6. *Davison A.J.* Herpesvirus systematics // Vet. Microbiol. — 2010. — V. 143. — № 1. — P. 52–69.
7. *Davison A.J., Eberle R., Ehlers B. et al.* The order Herpesvirales // Arch. Virol. — 2009. — V. 154. — № 1. — P. 171–177.
8. *Freeman M.L., Burkum C.E., Jensen M.K. et al.* γ-Herpesvirus reactivation differentially stimulates epitope-specific CD8 T cell responses // J. Immunol. — 2012. — V. 188. — № 8. — P. 3812–3819.
9. *Germi R., Effantin G., Grossi L. et al.* Three-dimensional structure of the Epstein-Barr virus capsid // J. Gen. Virol. — 2012. — V. 93. — Pt. 8. — P. 1769–1773.
10. *Kobayashi M., Wilson A.C., Chao M.V. et al.* Control of viral latency in neurons by axonal mTOR signaling and the 4E-BP translation repressor // Genes Dev. — 2012. — V. 26. — № 14. — P. 1527–1532.
11. *Kobiler O., Drayman N., Butin-Israeli V. et al.* Virus strategies for passing the nuclear envelope barrier // Nucleus. — 2012. — V. 3. — № 6.
12. *Lee S.W., Markham P.F., Coppo M.J. et al.* Attenuated vaccines can recombine to form virulent field viruses // Science. — 2012. — V. 337. — № 6091. — P. 188.
13. *Macdonald S.J., Mostafa H.H., Morrison L.A. et al.* Genome sequence of herpes simplex virus 1 strain KOS // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 11. — P. 6371–6372.
14. *Pellett P.E., Davison A.J., Eberle R. et al.* Order Herpesvirales // In:Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 99–123.
15. *Rixon F.J.* Structure and assembly of herpesviruses // Semin. Virol. — 1993. — V. 4. — P. 135–144.
16. *Waltzek T.B., Kelley G.O., Alfaro M.E. et al.* Phylogenetic relationships in the family Alloherpesviridae // Dis. Aquat. Organ. — 2009. — V. 84. — № 3. — P. 179–194.
17. *Wu Y.Q., Chen D.J., He H.B. et al.* Pseudorabies virus infected porcine epithelial cell line generates a diverse set of host microRNAs and a special cluster of viral microRNAs // PLoS One. — 2012. — V. 7. — № 1. — P. e30988.
18. *Wu Y., Cheng A., Wang M., et al.* Complete genomic sequence of Chinese virulent duck enteritis virus // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 10. — P. 5965.
19. *Xing J., Wang S., Lin R. et al.* Herpes simplex virus 1 tegument protein US11 downmodulates the RLR signaling pathway via direct interaction with RIG-I and MDA-5 // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 7. — P. 3528–3540.
20. *Zhou Z.H., Dougherty M., Jakana J. et al.* Seeing the herpesvirus capsid at 8.5 E // Science. — 2000. — V. 288. — P. 877–880.

1.2.1.2.1. Аллогерпесвирусы (*Alloherpesviridae*)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от др.-греч. ἄλλος — иной и *Herpesviridae*, т.е. семейство, отличное от герпесвирусов. *Alloherpesviridae* включает 4 рода, названия которых образованы от названий основных хозяев: *Batrachovirus* (от др.-греч. βάτρᾰχος — лягушка), *Cyprinivirus* (от лат. *CYPRINIdae* — карповые), *Ictalurivirus* (от лат. *ICTALURIdae* — кошачьи сомы), *Salmonivirus* (от лат. *SALMONIdae* — лососёвые).

Batrachovirus: герпесвирус лягушек 1 (RaHV-1 — ranid herpesvirus 1) (прототипный); герпесвирус лягушек 2 (RaHV-2 — ranid herpesvirus 2).

Cyprinivirus: герпесвирус карповых 1 (CyHV-1 — cyprinid herpesvirus 1) (прототипный); герпесвирус карповых {2, 3} (CyHV-{2, 3} — cyprinid herpesvirus {2, 3}).

Ictalurivirus: герпесвирус кошачьих сомов 1 (IcHV-1 — ictalurid herpesvirus 1) (прототипный); герпесвирус осетровых 2 (AciHV-2 — acipenserid herpesvirus 2); герпесвирус кошачьих сомов 2 (IcHV-2 — ictalurid herpesvirus 2).

Salmonivirus: герпесвирус лососёвых 1 (SalHV-1 — salmonid herpesvirus 1) (прототипный); герпесвирус лососёвых {2, 3} (SalHV-{2, 3} — salmonid herpesvirus {2, 3}).

Неклассифицированные вирусы сем. *Alloherpesviridae*: герпесвирус осетровых 1 (AciHV-1 — acipenserid herpesvirus 1); герпес-

вирус речных угрей 1 (AngHV-1 — anguillid herpesvirus 1); герпесвирус сельдевых 1 (ClHV-1 — clupeid herpesvirus 1); герпесвирус щук 1 (EsHV-1 — esocid herpesvirus 1); герпесвирус окуней 1 (PeHV-1 — percid herpesvirus 1); герпесвирус камбаловых 1 (PlHV-1 — pleuronectid herpesvirus 1) [11].

Соответствия между современными и ранее использовавшимися неунифицированными названиями аллогерпесвирусов представлены в табл. 1.2.3.

Структура вириона и схема жизненного цикла аллогерпесвирусов совпадают с описанными для отр. *Herpesvirales* (см. пар. 1.2.1.2).

Представители *Alloherpesviridae* поражают рыб двух классов — лучепёрых (*Actinopterygii*) и костных (*Osteichthyes*), а также земноводных (*Amphibia*) [5, 11, 14].

AngHV-1 вызывает геморрагии на плавниках, жабрах и печени у азиатских и европейских видов угрей, но гибель рыб наступает редко [13]; CyHV-1 — массовую гибель мальков карповых рыб (*Cyprinidae*), у взрослых особей развиваются геморрагии и папилломы [12]; CyHV-2 — некроз гематопоэтической ткани, селезёнки и поджелудочной железы у карпов, быструю гибель рыб всех возрастов [3]; CyHV-3 — некроз гематопоэтической ткани

Таблица 1.2.3

Ранее использовавшиеся названия вирусов сем. *Alloherpesviridae*

Прежнее название			Современное название	Род
сокр.	англ.	рус.		
BBHHV	Black bullhead herpesvirus	Герпесвирус чёрных сомиков	IcHV-2	*Ictalurivirus*
CCFHV	Channel catfish virus	Вирус канальных сомиков	IcHV-1	*Ictalurivirus*
CPHV	Carp pox herpesvirus	Герпесвирус оспы карпов	CyHV-1	*Cyprinivirus*
EEDV	Epizootic epitheliotropic disease virus	Вирус эпизоотической эпителиотропной болезни лососёвых	SalHV-3	*Salmonivirus*
FrV 4	Frog virus 4	Вирус лягушек 4	RaHV-2	*Batrachovirus*
GHNV	Goldfish haematopoetic necrosis herpesvirus	Герпесвирус некроза гематопоэтических клеток золотых рыбок	CyHV-2	*Cyprinivirus*
HVSal	Herpesvirus salmonis	Герпесвирус лососей	SalHV-1	*Salmonivirus*
EelHV 1	Eel herpesvirus 1	Герпесвирус речных угрей	AngHV-1	Неклассифицирован
KoiHV	Koi herpesvirus	Герпесвирус парчовых карпов	CyHV-3	*Cyprinivirus*
LTHV	Lucke tumor herpesvirus	Опухолевый герпесвирус Люке	RaHV-1	*Batrachovirus*
NoPiHV	Northern pike herpesvirus	Герпесвирус обыкновенной щуки	EsHV-1	Неклассифицирован
OmHV	*Oncorhynchus masou* herpesvirus	Герпесвирус симы	SalHV-2	*Salmonivirus*
PilHV 1	Pilchard herpesvirus 1	Герпесвирус сардин	ClHV-1	Неклассифицирован
TurHV 1	Turbot herpesvirus 1	Герпесвирус белокрылого палтуса	PlHV-1	Неклассифицирован
WEHHV	Walleye epidermal hyperplasia herpesvirus	Герпесвирус эпидермальной гиперплазии светлопёрого судака	PeHV-1	Неклассифицирован
WStHV 1	White sturgeon herpesvirus 1	Герпесвирус белых осетров 1	AciHV-1	*Ictalurivirus*
WStHV 2	White sturgeon herpesvirus 2	Герпесвирус белых осетров 2	AciHV-2	*Ictalurivirus*

и воспаление жабр, гибель всех возрастов карповых [2]; IcHV-1 — геморрагии и некроз тканей почек, печени и кишечника, массовую гибель молоди при температуре воды выше 27 °C [16]; IcHV-1 — геморрагии, почечную недостаточность и гибель всех возрастов кошачьих сомов (*Ictaluridae*) [7]; AciHV-1 — диффузные дерматиты, высокую летальность среди мальков осетровых (*Acipenseridae*) [6]; AciHV-1 — эпителиальную гиперплазию у осетровых [15]; SalHV-1 — клинически слабовыраженное заболевание лососёвых рыб (*Salmonidae*) [17]; SalHV-1 — виремию, геморрагии на внешних покровах тела, некроз печени, папилломы в ротовом аппарате, массовую гибель молоди лососёвых [9]; SalHV-1 — эпителиальную гиперплазию, геморрагии на челюстных костях и глазах, гибель молоди лососёвых при 6–15 °C [1]; PeHV-1 — диффузную эпидермальную гиперплазию у окуней [8]. RaHV-1 является этиологическим агентом аденокарциномы органов мочеполовой системы у настоящих лягушек (*Ranidae*) [10], а инфекция RaHV-2 протекает инаппарантно [4].

Литература

1. *Bradley T.M., Medina D.J., Chang P.W. et al.* Epizootic epitheliotropic disease of lake trout (salvelinus namaycush): History and viral etiology // Dis. Aquat. Org. — 1989. — V. 7. — P. 195–201.
2. *Davidovich M., Dishon A., Ilouze M. et al.* Susceptibility of cyprinid cultured cells to cyprinid herpesvirus 3 // Arch. Virol. — 2007. — V. 152. — V. 1541–1546.
3. *Goodwin A.E., Khoo L., Lapatra S.E. et al.* Goldfish hematopoietic necrosis herpesvirus (cyprinid herpesvirus 2) in the USA: Molecular confirmation of isolates from diseased fish // J. Aquat. Anim. Health. — 2006. — V. 18. — P. 11–18.
4. *Gravell M., Granoff A., Darlington R.W.* Viruses and renal carcinoma of rana pipiens: VII. Propagation of a herpes-type frog virus // Virology. — 1968. — V. 36. — P. 467–475.
5. *Hanson L., Dishon A., Kotler M.* Herpesviruses that infect fish // Viruses. — 2011. — V. 3. — № 11. — P. 2160–2191.
6. *Hedrick R.P., Groff J.M., McDowell T.S.* Isolation of an epitheliotropic herpesvirus from white sturgeon (Acipenser transmontanus) // Dis. Aquat. Org. — 1991. — V. 11. — P. 49–56.
7. *Hedrick R.P., McDowelll T.S., Gilad O. et al.* Systemic herpes-like virus in catfish ictalurus melas (Italy) differs from ictalurid herpesvirus 1 (North America) // Dis. Aquat. Org. — 2003. — V. 55. — P. 85–92.
8. *Kelly R.K., Nielsen O., Mitchell S.C. et al.* Characterization of herpes virus vitreum isolated from hyperplastic epidermal tissue of walleye, stizostedion vitreum vitreum (mitchill) // J. Fish Dis. — 1983. — V. 6. — P. 249–260.
9. *Kimura T., Yoshimizu M., Tanaka M. et al.* Studies on a new virus (omv) from oncorhynchus masou — I. Characteristics and pathogenicity // Fish Pathol. — 1981. — V. 15. — P. 143–147.
10. *Lunger P.D., Darlington R.W., Granoff A.* Cell-virus relationships in the lucke renal adenocarcinoma: An ultrastructure study // Ann. NY Acad. Sci. — 1965. — V. 126. — P. 289–314.
11. *Pellett P.E., Davison A.J., Eberle R. et al.* Order Herpesvirales // In:Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 99–123.
12. *Sano T., Morita N., Sima N. et al.* Herpesvirus cyprini: Lethality and oncogenicity // J. Fish Dis. — 1991. — V. 14. — P. 533–543.
13. *Van Beurden S.J., Bossers A., Voorbergen-Laarman M.H. et al.* Complete genome sequence and taxonomic position of anguillid herpesvirus 1 // J. Gen. Virol. — 2010. — V. 91. — P. 880–887.
14. *Waltzek T.B., Kelley G.O., Alfaro M.E. et al.* Phylogenetic relationships in the family Alloherpesviridae // Dis. Aquat. Organ. — 2009. — V. 84. — № 3. — P. 179–194.
15. *Watson L.R., Yun S.C., Groff J.M. et al.* Characteristics and pathogenicity of a novel herpesvirus isolated from adult and subadult white sturgeon acipenser transmontanus // Dis. Aquat. Org. — 1995. — V. 22. — P. 199–210.
16. *Wolf K., Darlington R.W.* Channel catfish virus: A new herpesvirus of ictalurid fish // J. Virol. — 1971. — V. 8. — P. 525–533.
17. *Wolf K., Darlington R.W., Taylor W.G. et al.* Herpesvirus salmonis: Characterization of a new pathogen of rainbow trout // J. Virol. — 1978. — V. 27. — P. 659–666.

1.2.1.2.2. Герпесвирусы (*Herpesviridae*)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от др.-греч. ἕρπης — выползающий, отражая способность этих вирусов вызывать латентную инфекцию с периодической активацией и проявлением клинических симптомов. Сем. *Herpesviridae* включает 3 подсемейства: *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* и *Gammaherpesvirinae*. Подсем.

Alphaherpesvirinae: *Iltovirus* (от англ. Infectious LaryngoTracheitis — инфекционный ларинготрахеит — заболевания, этиологически связанного с прототипным вирусом), *Mardivirus* (от англ. *MARek's DIsease* — болезнь Марека — заболевания, этиологически связанного с прототипным вирусом), *Simplexvirus* (от лат. *SIMPLEX* — простой, обычный, — каковым является широко распространённый прототипный вирус), *Varicellovirus* (от лат. *VARius* — пятнистый — по клиническому симптому, связанному с прототипным вирусом). Подсем. *Betaherpesvirinae*: *Cytomegalovirus* (от др.-греч. κύτος — клетка и μέγας — большой, так как инфицированные клетки заметно увеличиваются в размерах), *Muromegalovirus* (от лат. названия семейства мышиных (*MURIdae*) и др.-греч. μέγας — большой), *Proboscivirus* (от лат. *PROBOSCIs* — хобот, так как прототипный вирус был изолирован из хоботного смыва слона), *Roseolovirus* (от лат. *rose* — роза, так как прототипный вирус вызывает сыпь розового цвета). Подсем. *Gammaherpesvirinae*: *Lymphocryptovirus* (от лат. *lympha* — жидкость, др.-греч. κρνπτός — скрытый, так как прототипный вирус способен вызывать лимфомы), *Macavirus* (от англ. MAlignant CAtarrhal fever — злокачественная катаральная лихорадка, которую вызывает прототипный вирус), *Percavirus* (от лат. *Perissodactyla* — непарнокопытные и *Carnivora* — хищники, которые являются основными хозяевами вирусов этого рода), *Rhadinovirus* (от др.-греч. ραδινοζ — недолговечный, так как вирусы этого рода легко теряются при пассировании в культуре клеток).

Cytomegalovirus: герпесвирус человека 5 (HHV-5 — human herpesvirus 5) (прототипный); герпесвирус ночных обезьян {1..3} (AoHV-{1..3} — aotine herpesvirus {1..3}); герпесвирус мартышек 5 (CeHV-5 — cercopithecine herpesvirus 5); герпесвирус макак 3 (McHV-3 — macacine herpesvirus 3); герпесвирус шимпанзе 2 (PnHV-2 — panine herpesvirus 2); герпесвирус бабуинов 3 (PaHV-3 — papiine herpesvirus 3); герпесвирус саймири 3 (SaHV-3 — saimiriine herpesvirus 3).

Iltovirus: герпесвирус кур 1 (GaHV-1 — gallid herpesvirus 1) (прототипный); герпесвирус попугаев 1 (PsHV-1 — psittacid herpesvirus 1).

Lymphocryptovirus: герпесвирус человека 4 (HHV-4 — human herpesvirus 4) (прототипный); герпесвирус игрунковых обезьян 3 (CalHV-3 — callitrichine herpesvirus 3); герпесвирус мартышек 14 (CeHV-14 — cercopithecine herpesvirus 14); герпесвирус горилл 1 (GoHV-1 — gorriline herpesvirus 1); герпесвирус макак 4 (McHV-4 — macacine herpesvirus 4); герпесвирус шимпанзе 1 (PnHV-1 — panine herpesvirus 1); герпесвирус бабуинов 1 (PaHV-1 — papiine herpesvirus 1); герпесвирус орангутанов 2 (PoHV-2 — pongine herpesvirus 2).

Macavirus: герпесвирус бубалов 1 (AlHV-1 — alcelaphine herpesvirus 1) (прототипный); герпесвирус бубалов 2 (AlHV-2 — alcelaphine herpesvirus 2); герпесвирус КРС 6 (BoHV-6 — bovine herpesvirus 6); герпесвирус коз 2 (CpHV-2 — caprine herpesvirus 2); герпесвирус (HiHV-1 — hippotragine herpesvirus 1); герпесвирус овец 2 (OvHV-2 — ovine herpesvirus 2); герпесвирус свиней {3..5} (SuHV-{3..5} — suid herpesvirus {3..5}).

Mardivirus: герпесвирус кур 2 (GaHV-2 — gallid herpesvirus 2) (прототипный); герпесвирус голубей 1 (CoHV-1 — columbid herpesvirus 1); герпесвирус кур 3 (GaHV-3 — gallid herpesvirus 3); герпесвирус индеек 1 (MeHV-1 — meleagrid herpesvirus 1).

Muromegalovirus: герпесвирус мышей 1 (MuHV-1 — murid herpesvirus 1) (прототипный); герпесвирус мышей {2, 8} (MuHV-{2, 8} — murid herpesvirus {2, 8}).

Percavirus: герпесвирус лошадей 2 (EHV-2 — equid herpesvirus 2) (прототипный); герпесвирус лошадей 5 (EHV-5 — equid herpesvirus 5); герпесвирус куниц 1 (MusHV-1 — mustelid herpesvirus 1).

Proboscivirus: герпесвирус слонов 1 (ElHV-1 — elephant herpesvirus 1 прототипный).

Rhadinovirus: герпесвирус саймири 2 (SaHV-2 — saimiriine herpesvirus 2) (прототипный); герпесвирус паукообразных обезьян {2, 3} (AtHV-{2, 3} — ateline herpesvirus {2, 3}); герпесвирус КРС 4 (BoHV-4 — bovine herpesvirus 4); герпесвирус человека 8 (HHV-8 — human herpesvirus 8); герпесвирус зайцев {1..3} (LeHV-{1..3} — leporid herpesvirus {1..3}); герпесвирус

макак 5 (McHV-5 — macacine herpesvirus 5); герпесвирус сурков 1 (MarHV-1 — marmodid herpesvirus 1); герпесвирус мышей {4, 7} (MuHV-{4, 7} — murid herpesvirus {4, 7}).

Roseolovirus: герпесвирус человека 6 (HHV-6 — human herpesvirus 6) (прототипный); герпесвирус человека 7 (HHV-7 — human herpesvirus 7).

Simplexvirus: герпесвирус человека 1 (HHV-1 — human herpesvirus 1) (прототипный); герпесвирус паукообразных обезьян 1 (AtHV-1 — ateline herpesvirus 1); герпесвирус КРС 2 (BoHV-2 — bovine herpesvirus 2); герпесвирус мартышек 2 (CeHV-2 — cercopithecine herpesvirus 2); герпесвирус человека 2 (HHV-2 — human herpesvirus 2); герпесвирус зайцев 4 (LeHV-4 — leporid herpesvirus 4); герпесвирус макак 1 (McHV-1 — macacine herpesvirus 1); герпесвирус кенгуру 1 (MaHV-1 — macropodid herpesvirus 1); герпесвирус кенгуру 2 (MaHV-2 — macropodid herpesvirus 2); герпесвирус бабуинов 2 (PaHV-2 — papiine herpesvirus 2); герпесвирус саймири 1 (SaHV-1 — saimiriine herpesvirus 1).

Varicellovirus: герпесвирус человека 3 (HHV-3 — human herpesvirus 3) (прототипный); герпесвирус КРС {1, 5} (BoHV-{1, 5} — bovine herpesvirus {1, 5}); герпесвирус буйволов 1 (BuHV-1 — bubaline herpesvirus 1); герпесвирус собак 1 (CaHV-1 — canid herpesvirus 1); герпесвирус коз 1 (CpHV-1 — caprine herpesvirus 1); герпесвирус мартышек 9 (CeHV-9 — *Cercopithecinae* herpesvirus 9); герпесвирус оленей {1, 2} (CvHV-{1, 2} — cervid herpesvirus {1, 2}); герпесвирус лошадей {1, 3, 4, 6, 8, 9} (EHV-{1, 3, 4, 6, 8, 9} — equid herpesvirus {1, 3, 4, 6, 8, 9}); герпесвирус кошек 1 (FeHV-1 — felid herpesvirus 1); герпесвирус тюленей 1 (PhoHV-1 — phocid herpesvirus 1); герпесвирус свиней 1 (SuHV-1 — suid herpesvirus 1).

Неклассифицированные вирусы сем. *Herpesviridae*: герпесвирус свинковых грызунов 2 (CavHV-2 — caviid herpesvirus 2); герпесвирус морских черепах {5, 6} (ChHV-{5, 6} — chelonid herpesvirus {5, 6}); герпесвирус лошадей 7 (EHV-7 — equid herpesvirus 7); герпесвирус игуан 2 (IgHV-2 — iguanid herpesvirus 2); герпесвирус тюленей 2 (PhoHV-2 — phocid herpesvirus 2); герпесвирус тамаринов 1 (SgHV-1 — saguinine herpesvirus 1); герпесвирус свиней 2 (SuHV-2 — suid herpesvirus 2); герпесвирус тупай 1 (TuHV-1 — tupaiid herpesvirus 1) [13].

Соответствия между современными и ранее использовавшимися неунифицированными названиями вирусов *Herpesviridae* представлены в табл. 1.2.4.

Структура вириона и схема жизненного цикла герпесвирусов совпадают с описанными для отр. *Herpesvirales* (см. пар. 1.2.1.2).

Представители *Herpesvirus* поражают пресмыкающихся (*Reptilia*) (из группы неклассифицированных герпесвирусов), птиц (*Aves*) (*Alphaherpesvirinae*) и млекопитающих (*Mammalia*) (*Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae*, *Gammaherpesvirinae* и из группы неклассифицированных).

IgHV был впервые изолирован в 1972 г. из первичной культуры спонтанно погибающих клеток зелёной игуаны (*Iguana iguana*) [4]. Впоследствии было показано, что IgHV вызывает у этих рептилий при переохлаждении (3–5 °C в течение нескольких суток) отказ от пищи, истощение, острый гепатоцеллюлярный некроз, что часто заканчивается гибелью животного [1, 18]. У морских черепах (*Testudines*: *Cheloniidae*) герпесвирусы вызывают появление серых пятен, связанных с гиперкератинизацей, которые позже превращаются в некротические папулы, на голове, шее и подпанцирных кожных складках; возможно развитие стоматита, ринита и менингоэнцефалита [1, 17]; описаны также случаи герпесассоциированного фибропапилломатоза [6, 12].

Для птиц наиболее актуальны GaHV-1, вызывающий инфекционный ринотрахеит у кур [3, 10]; GaHV-{2, 3} — болезнь Марека [14, 19]; PsHV-1 — болезнь Пачеко [8, 9]. Самыми опасными патогенами млекопитающих являются SuHV-1, вызывающий болезнь Ауески [2, 16]; BoHV-1 — инфекционный ринотрахеит КРС [5, 11]; CaHV-1 — ринотрахеит собак [7]; FeHV-1 — ринотрахеит кошек [15]. Изучение всех герпесвирусов человека, HHV-{1..8} имеет большое значение для медицины (см. пар. 2.3.3).

Таблица 1.2.4

Ранее использовавшиеся названия вирусов сем. *Herpesviridae*

Прежнее название			Современное название	Род
сокр.	англ.	рус.		
ВБА	Aujeszky's disease virus	Вирус болезни Ауески	SuHV-1	*Varicellovirus*
ВГЗ	Varicella-zoster virus	Вирус герпес-зостер	HHV-3	*Varicellovirus*
ВПБ	Pseudo-rabies (Aujeszky's disease) virus	Вирус псевдобешенства (болезни Ауески)	SuHV-1	*Varicellovirus*
ВПГ-1	Herpes simplex virus type 1	Вирус простого герпеса 1-го типа	HHV-1	*Simplexvirus*
ВПГ-2	Herpes simplex virus type 2	Вирус простого герпеса 2-го типа	HHV-2	*Simplexvirus*
ГВСК	Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus	Герпесвирус саркомы Капоши	HHV-8	*Rhadinovirus*
ЦМВ	Human cytomegalovirus	Цитомегаловирус (человека)	HHV-5	*Cytomegalovirus*
ЭБВ	Epstein—Barr virus	Вирус Эпштейна—Барр	HHV-4	*Lymphocryptovirus*
AGMCMV	African green monkey cytomegalovirus	Цитомегаловирус африканских зелёных мартышек	CeHV-5	*Cytomegalovirus*
AGMEBV	African green monkey EBV-like virus	Эпштейна—Барр-подобный вирус африканских зелёных мартышек	CeHV-14	*Lymphocryptovirus*
AsiHV-2	Asinine herpesvirus 2	Герпесвирус ослов 2	EHV-7	Неклассифицированный
AsiHV-3	Asinine herpesvirus 3	Герпесвирус ослов 3	EHV-8	*Varicellovirus*
AuDV	Aujeszky disease virus	Вирус болезни Ауески	SuHV-1	*Varicellovirus*
BadHV	Badger herpesvirus	Герпесвирус барсуков	MusHV-1	*Percavirus*
BoEHV	Bovine encephalitis herpesvirus	Герпесвирус энцефалита КРС	BoHV-5	*Varicellovirus*
BoLHV	Bovine lymphotropic herpesvirus	Лимфотропный герпесвирус КРС	BoHV-6	*Macavirus*
BoMV	Bovine mammillitis virus	Вирус язвенного мамилита КРС	BoHV-2	*Simplexvirus*
B-V	B-virus	В-вирус	McHV-1	*Simplexvirus*
ChCMV	Chimpanzee cytomegalovirus	Цитомегаловирус шимпанзе	PnHV-2	*Cytomegalovirus*
ChFBV	Chelonid fibropapilloma-associated herpesvirus	Герпесвирус, ассоциированный с фибропапилломой морских черепах	ChHV-5	Неклассифицированный
CotRHV	Cottontail rabbit herpesvirus	Герпесвирус серых американских кроликов	LeHV-1	*Rhadinovirus*
DwHV	Dorcopsis wallaby herpesvirus	Герпесвирус лесных кенгуру	MaHV-2	*Simplexvirus*
EBV	Epstein—Barr virus	Вирус Эпштейна—Барр	HHV-4	*Lymphocryptovirus*
ElEHV	Elephant endotheliotropic herpesvirus	Эндотелиотропный герпесвирус слонов	ElHV-1	*Proboscivirus*
EqAV	Equine abortion virus	Вирус выкидышей лошадей	EHV-1	*Varicellovirus*
EqCAV	Equine coital exanthema virus	Вирус коитальной экзантемы лошадей	EHV-3	*Varicellovirus*
EqRPV	Equine rhinopneumonitis virus	Вирус ринопневмонии лошадей	EHV-4	*Varicellovirus*

Прежнее название			Современное название	Род
сокр.	англ.	рус.		
FeRTV	Feline rhinotracheitis virus	Вирус ринотрахеита кошек	FeHV-1	*Varicellovirus*
GHV	Gazelle herpesvirus	Герпесвирус газелей	EHV-9	*Varicellovirus*
GPCMV	Guinea pig cytomegalovirus	Цитомегаловирус морских свинок	CavHV-2	Неклассифицированный
HCMV	Human cytomegalovirus	Цитомегаловирус (человека)	HHV-5	*Cytomegalovirus*
HMCFV	Hartebeest malignant catarrhal fever virus	Вирус злокачественной катаральной лихорадки антилоп-бубал	AlHV-2	*Macavirus*
HSV-1	Herpes simplex virus type 1	Вирус простого герпеса 1-го типа	HHV-1	*Simplexvirus*
HSV-2	Herpes simplex virus type 2	Вирус простого герпеса 2-го типа	HHV-2	*Simplexvirus*
HVAt-73	Herpesvirus ateles strain 73	Герпесвирус паукообразных обезьян, штамм 73	AtHV-3	*Rhadinovirus*
HVAt-810	Herpesvirus ateles strain 810	Герпесвирус паукообразных обезьян, штамм 810	AtHV-2	*Rhadinovirus*
HVSyl	Herpesvirus sylvilagus	Герпесвирус американских кроликов	LeHV-3	*Rhadinovirus*
IBRTV	Infectious bovine rhinotracheitis virus	Вирус инфекционного ринотрахеита КРС	BoHV-1	*Varicellovirus*
IguHV	Iguana herpesvirus	Герпесвирус игуан	IgHV-2	Неклассифицированный
ILTV	Infectious laryngotracheitis virus	Вирус инфекционного ларинготрахеита	GaHV-1	*Iltovirus*
KSAHV	Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus	Герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши	HHV-8	*Rhadinovirus*
LETDV	Lung-eye-trachea disease-associated virus	Вирус, ассоциированный с болезнями лёгких, трахеи и глаз	ChHV-6	Неклассифицированный
LVHV	Liverpool vervet herpesvirus	Герпесвирус Ливерпуль обезьян-верветок	CeHV-9	*Varicellovirus*
MarDV-1	Marek's disease virus type 1	Вирус болезни Марека 1-го типа	GaHV-2	*Mardivirus*
MarDV-2	Marek's disease virus type 2	Вирус болезни Марека 2-го типа	GaHV-3	*Mardivirus*
MCFV	Malignant catarrhal fever virus	Вирус злокачественной катаральной лихорадки	AlHV-1	*Macavirus*
MCMV	Mouse cytomegalovirus	Цитомегаловирус мышей	MuHV-1	*Muromegalovirus*
MHV-68	Mouse herpesvirus strain 68	Герпесвирус мышей, штамм 68	MuHV-4	*Rhadinovirus*
MLCV	Marmoset lymphocryptovirus	Лимфокриптовирус обезьян-мармозеток	CalHV-3	*Lymphocryptovirus*
MLMHV	Medical Lake macaque herpesvirus	Герпесвирус Медикал-Лейк макак	CeHV-9	*Varicellovirus*
MovV	Movar virus	Вирус Мовар	BoHV-4	*Rhadinovirus*
OrHV	Orangutan herpesvirus	Герпесвирус орангутанов	PoHV-2	*Lymphocryptovirus*
PADV	Pacheco's disease virus	Вирус болезни Пачеко	PsHV-1	*Iltovirus*

Продолжение табл. ↳

Окончание табл. 1.2.4

Прежнее название			Современное название	Род
сокр.	англ.	рус.		
PCMV	Pig cytomegalovirus	Цитомегаловирус свиней	SuHV-2	Неклассифицированный
PiHV	Pigeon herpesvirus	Герпесвирус голубей	CoHV-1	*Mardivirus*
PLHV-1	Porcine lymphotropic herpesvirus 1	Лимфотропный герпесвирус свиней 1	SuHV-3	*Macavirus*
PLHV-2	Porcine lymphotropic herpesvirus 2	Лимфотропный герпесвирус свиней 2	SuHV-4	*Macavirus*
PLHV-3	Porcine lymphotropic herpesvirus 3	Лимфотропный герпесвирус свиней 3	SuHV-5	*Macavirus*
PMHV	Patas monkey herpesvirus	Герпесвирус мартышек-гусаров	CeHV-9	*Varicellovirus*
PwHV	Parma wallaby herpesvirus	Герпесвирус карликовых кенгуру	MaHV-1	*Simplexvirus*
RAHV	Roan antelope herpesvirus	Герпесвирус лошадиных антилоп	HiHV-1	*Macavirus*
RCMV-Eng	Rat cytomegalovirus, England strain	Цитомегаловирус крыс, штамм Англия	MuHV-8	*Muromegalovirus*
RCMV-Maa	Rat cytomegalovirus, Maastricht strain	Цитомегаловирус крыс, штамм Маастрихт	MuHV-2	*Muromegalovirus*
RDHV	Red deer herpesvirus	Герпесвирус благородных оленей	CvHV-1	*Varicellovirus*
REBV	Rhesus EBV-like herpesvirus	Эпштейна—Барр-подобный вирус макак-резусов	McHV-4	*Lymphocryptovirus*
ReiHV	Reindeer herpesvirus	Герпесвирус северных оленей	CvHV-2	*Varicellovirus*
RLCV	Rhesus lymphocryptovirus	Лимфокриптовирус макак-резусов	McHV-4	*Lymphocryptovirus*
RMCMV	Rhesus monkey cytomegalovirus	Цитомегаловирус макак-резусов	McHV-3	*Cytomegalovirus*
RRDV	Rhesus rhadinovirus	Радиновирус макак-резусов	McHV-5	*Rhadinovirus*
SA8	Simian agent 8	Агент обезьян 8	CeHV-2	*Simplexvirus*
SCMV	Simian cytomegalovirus	Цитомегаловирус обезьян	CeHV-5	*Cytomegalovirus*
SMCFV	Sheep-associated malignant catarrhal fever virus	Вирус, ассоциированный со злокачественной катаральной лихорадкой овец	OvHV-2	*Macavirus*
SMCMV	Squirrel monkey cytomegalovirus	Цитомегаловирус обезьян-саймири	SaHV-3	*Cytomegalovirus*
SpMHV	Spider monkey herpesvirus	Герпесвирус паукообразных обезьян	AtHV-1	*Simplexvirus*
SVV	Simian varicella virus	Варицелла-вирус обезьян	CeHV-9	*Varicellovirus*
TurHV	Turkey herpesvirus	Герпесвирус индюков	MeHV-1	*Mardivirus*
VZV	Varicella-zoster virus	Вирус герпес-зостер	HHV-3	*Varicellovirus*
WBuHV	Water buffalo herpesvirus	Герпесвирус азиатских буйволов	BuHV-1	*Varicellovirus*
WchHV	Woodchuck herpesvirus	Герпесвирус североамериканского лесного сурка	MarHV-1	*Rhadinovirus*
WMHV	Wood mouse herpesvirus	Герпесвирус лесной мыши	MuHV-7	*Rhadinovirus*
ZHV	Zebra herpesvirus	Герпесвирус зебр	EHV-9	*Varicellovirus*

Литература

1. *Ariel E.* Viruses in reptiles // Vet. Res. — 2011. — V. 42. — № 1. — P. 100–111.
2. *Baskerville A.* Ultrastructural changes in the pulmonary airways of pigs infected with a strain of Aujesky's diseasevirus // Res. Vet. Sci. — 1972. — V. 13. — № 2. — P. 127–132.
3. *Chandra Y.G., Lee J., Kong B.W.* Genome sequence comparison of two United States live attenuated vaccines of infectious laryngotracheitis virus (ILTV) // Virus Genes. — 2012. — V. 44. — № 3. — P. 470–474.
4. *Clark H.F., Karzon D.T.* Iguana virus, a herpes-like virus isolated from cultured cells of a lizard Iguana iguana // Infect. Immun. — 1972. — V. 5. — № 4. — P. 559–569.
5. *Crook T., Benavides J., Russell G. et al.* Bovine herpesvirus 1 abortion: current prevalence in the United Kingdom and evidence of hematogenous spread within the fetus in natural cases // J. Vet. Diagn. Invest. — 2012. — V. 24. — № 4. — P. 662–670.
6. *Duarte A., Faisca P., Loureiro N.S. et al.* First histological and virological report of fibropapilloma associated with herpesvirus in Chelonia mydas at Príncipe Island, West Africa // Arch. Virol. — 2012. — V. 157. — № 6. — P. 1155–1159.
7. *Gadsden B.J., Maes R.K., Wise A.G. et al.* Fatal Canid herpesvirus 1 infection in an adult dog // J. Vet. Diagn. Invest. — 2012. — V. 24. — № 3. — P. 604–607.
8. *Katoh H., Ogawa H., Ohya K. et al.* Fukushi H. A review of DNA viral infections in psittacine birds // J. Vet. Med. Sci. — 2010. — V. 72. — № 9. — P. 1099–1106.
9. *Katoh H., Yamada S., Hagino T. et al.* Molecular genetic and pathogenic characterization of psittacid herpesvirus type 1 isolated from a captive galah (Eolophus roseicapillus) in Japan // J. Vet. Med. Sci. — 2011. — V. 73. — № 10. — P. 1341–1345.
10. *Lee J., Bottje W.G., Kong B.W.* Genome-wide host responses against infectious laryngotracheitis virus vaccine infection in chicken embryo lung cells // BMC Genomics. — 2012. — V. 24. — № 13. — P. 143–154.
11. *O'Toole D., Miller M.M., Cavender J.L. et al.* Pathology in practice: abortion in the heifers of this report was a result of BoHV-1 infection // J. Am. Vet. Med. Assoc. — 2012. — V. 241. — № 2. — P. 189–191.
12. *Patricio A.R., Herbst L.H., Duarte A. et al.* Global phylogeography and evolution of chelonid fibropapilloma-associated herpesvirus // J. Gen. Virol. — 2012. — V. 93. — Pt. 5. — P. 1035–1045.
13. *Pellett P.E., Davison A.J., Eberle R. et al.* Order Herpesvirales // In:Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 99–123.
14. *Renz K.G., Cooke J., Clarke N. et al.* Pathotyping of Australian isolates of Marek's disease virus and association of pathogenicity with meq gene polymorphism // Avian Pathol. — 2012. — V. 41. — № 2. — P. 161–176.
15. *Richter M., Schudel L., Tobler K. et al.* Clinical, virological, and immunological parameters associated with superinfection of latently withFeHV-1 infected cats // Vet. Microbiol. — 2009. — V. 138. — № 3–4. — P. 205–216.
16. *Schmidt S.P., Pirtle E.C., Hagemoser W.A. et al.* A necrotizing pneumonia in lambs caused by pseudorabies virus (Aujesky's disease virus) // Can. J. Vet. Res. — 1987. — V. 51. — № 1. — P. 145–149.
17. *Teifke J.P., Lohr C.V., Marschang R.E. et al.* Detection of chelonid herpesvirus DNA by nonradioactive in situ hybridization in tissues from tortoises suffering from stomatitis-rhinitis complex in Europe and North America // Vet Pathol. — 2000. — V. 37. — № 5. — P. 377–385.
18. *Wilkinson M., Cline M., Jerome W.G.* Cytopathic herpesvirus infection in a green iguana (Iguana iguana) // J. Zoo Wildl. Med. — 2005. — V. 36. — № 4. — P. 724–726.
19. *Zhang W., Qu L., Xu G. et al.* Hypomethylation upregulates the expression of CD30 in lymphoma induced by Marek's diseasevirus // Poult Sci. — 2012. — P. 91. — № 7. — P. 1610–1618.

1.2.1.2.3. Малакогерпесвирусы (*Malacoherpesviridae*)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от лат. *molluscus* — мягкий, указывая на связь представителей этого рода с моллюсками (*Mollusca*). *Malacoherpesviridae* включает единственный род — ***Ostreavirus*** (от лат. *Ostreidae* — названия семейства устриц, которые являются хозяевами вирусов этого рода): герпесвирус устриц 1 (OsHV-1 — ostreid herpesvirus 1)[18] (прототипный); герпесвирус морских ушек 1 (AbHV-1 — abalone herpesvirus 1) [8, 10, 12].

Структура вириона и схема жизненного цикла малакогерпесвирусов совпадают с описанными для отр. *Herpesvirales* (см. пар. 1.2.1.2).

Герпесвирусподобные частицы были впервые обнаружены в устрицах *Crassostrea virginica* ещё в 1972 г. [5], и впоследствии подобные на-

[18] OsHV-1 синонимичен ранее использовавшемуся названию этого вируса — герпесвирус устриц (OyHV — Oyster herpesvirus).

ходки делались неоднократно в различных видах устриц сем. *Ostreidae* Тихого и Атлантического океанов [4]. R.M. Le Deuff и соавт. (1999) с помощью молекулярно-генетических методов идентифицировали этот вирус как принадлежащий группе герпесвирусов. В седьмом издании «Таксономии вирусов» (2000) вирус получил своё современное название.

AbHV-1 был впервые идентифицирован во время эпизоотии в 2005 г. у берегов Австралии острого инфекционного ганглионеврита с высоким уровнем летальности среди морских ушек (*Haliotis laevigata* и *H. rubra*) — моллюсков сем. *Haliotidae*, принадлежащих классу брюхоногих моллюсков [7]. С помощью ЭМ в нейронах больных моллюсков удалось выявить герпесвирусподобные частицы [12]. Примерно в это же время аналогичные частицы были обнаружены и у смертельно больных морских ушек близ побережья Тайваня [3]. Последующие молекулярно-генетические исследования позволили отнести AbHV-1 к сем. *Malacoherpesviridae* [12].

Вирусы сем. *Malacoherpesviridae* являются этиологическими агентами смертельно опасного ганглионеврита среди двустворчатых (*Bivalvia*) (OsHV-1) и брюхоногих (*Gastropoda*) (AbHV-1) моллюсков, нанося серьёзный экономический ущерб их промысловой добыче и аквакультуре [1–13].

Литература

1. *Burge C.A., Friedman C.S.* Quantifying Ostreid herpesvirus (OsHV-1) genome copies and expression during transmission // Microb. Ecol. — 2012. — V. 63. — № 3. — P. 596–604.
2. *Burge C.A., Strenge R.E., Friedman C.S.* Detection of the oyster herpesvirus in commercial bivalve in northern California, USA: conventional and quantitative PCR // Dis. Aquat. Organ. — 2011. — V. 94. — № 2. — P. 107–116.
3. *Chang P.H., Kuo S.T., Lai S.H. et al.* Herpes-like virus infection causing mortality of cultured abalone Haliotis diversicolor supertexta in Taiwan // Dis. Aquat. Organ. — 2005. — V. 65. — P. 23–27.
4. *Davison A.J., Trus B.L., Cheng N. et al.* A novel class of herpesvirus with bivalve hosts // J. Gen. Virol. — 2005. — V. 86. — Pt. 1. — P. 41–53.
5. *Farley C.A., Banfield W.G., Kasnic G.Jr. et al.* Oyster herpes-type virus // Science. — 1972. — V. 178. — P. 759–760.
6. *Garcia C., Thebault A., Degremont L. et al.* Ostreid herpesvirus 1 detection and relationship with Crassostrea gigas spat mortality in France between 1998 and 2006 // Vet. Res. — 2011. — V. 42. — № 1. — P. 73.
7. *Hooper C., Hardy-Smith P., Handlinger J.* Ganglioneuritis causing high mortalities in farmed Australian abalone (Haliotis laevigata and Haliotis rubra) // Austr. Vet. J. — 2007. — V. 85. — P. 188–193.
8. *Le Deuff R.M., Renault T.* Purification and partial genome characterization of a herpes-like virus infecting the Japanese oyster, Crassostrea gigas // J. Gen. Virol. — 1999. — V. 80. — P. 1317–1322.
9. *Peeler E.J., Reese R.A., Cheslett D.L. et al.* Investigation of mortality in Pacific oysters associated with Ostreid herpesvirus-1 µVar in the Republic of Ireland in 2009 // Prev. Vet. Med. — 2012. — V. 105. — № 1–2. — P. 136–143.
10. *Pellett P.E., Davison A.J., Eberle R. et al.* Order Herpesvirales // In:Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 99–123.
11. *Renault T., Moreau P., Faury N. et al.* Analysis of clinical ostreid herpesvirus 1 (Malacoherpesviridae) specimens by sequencing amplified fragments from three virus genome areas // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 10. — P. 5942–5947.
12. *Savin K.W., Cocks B.G., Wong F. et al.* A neurotropic herpesvirus infecting the gastropod, abalone, shares ancestry with oyster herpesvirus and a herpesvirus associated with the amphioxus genome // Virol. J. — 2010. — V. 10. — № 7. — P. 308–316.
13. *Schikorski D., Renault T., Saulnier D. et al.* Experimental infection of Pacific oyster Crassostrea gigas spat by ostreid herpesvirus 1: demonstration of oyster spat susceptibility // Vet. Res. — 2011. — V. 42. — № 1. — P. 27.

1.2.1.3. ДНК-содержащие вирусы, неклассифицированные до уровня отряда

1.2.1.3.1. Аденовирусы (*Adenoviridae*)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от др.-греч. ἀδήνος — железа, гланды, поскольку аденовирусы были впервые выделены в 1953 г. W.P. Rowe и соавт. в первичных клеточных культурах из тканей удаляемых при операциях миндалин и аденоидов часто болеющих детей [13]. R.J. Huebner и соавт. (1954) назвали эти вирусы ADENOidal-pharyngeal-conjunctival agents (аденоидо-фарингеально-конъюнктивальные агенты).

Семейство *Adenoviridae* включает в себя 5 родов: *Atadenovirus* (название связано с тем, что геном представителей этого рода обогащён A-T-парами); *Aviadenovirus* (от лат. *avis* — птица); *Ichtadenovirus* (от др.-греч. ἰχθύς — рыба, так как рыбы являются хозяевами вирусов этого рода); *Mastadenovirus* (от др.-греч. μάστος — молочная железа); *Siadenovirus* (так как геном представителей этого рода содержит ген сиалидазы) [5].

Каждый аденовирус связан с хозяевами одного вида или группы близких видов. Это положение находит отражение в номенклатуре аденовирусов: названия вируса формируются путём слияния сокращённого описания хозяина и аббревиатуры AdV (AdenoVirus); затем через дефис добавляется заглавная латинская буква либо арабская цифра (при указании серотипа) — табл. 1.2.5. В редких случаях арабская цифра в идентификаторе серотипа может заме-

Таблица 1.2.5

Представители сем. *Adenoviridae*

Вирус	Серотипы* вируса
Atadenovirus:	
аденовирус овец D (OAdV-D — ovine adenovirus D) (прототипный)	GAdV-1
	OAdV-7
аденовирус КРС D (BAdV-D — bovine adenovirus D)	BAdV-{4, 5, 8, Rus}
аденовирус бородатой агамы (BDAdV — Bearded dragon adenovirus)	BDAdV-1
аденовирус хамелеонов (ChAdV — Chameleon adenovirus)	ChAdV-1
	EmAdV
аденовирус уток A (DAdV-A — duck adenovirus A)	DAdV-1
аденовирус опоссумов (PoAdV — possum adenovirus)	PoAdV-1
аденовирус змей (SnAdV — snake adenovirus)	AsvAdV
	SnAdV-{1..3}
Aviadenovirus:	
аденовирус птиц A (FAdV — fowl adenovirus A) (прототипный)	FAdV-1
аденовирус уток B (DAdV-B — duck adenovirus B)	DAdV-2
аденовирус соколов A (FaAdV — falcon adenovirus A)	FaAdV-1
аденовирус птиц B (FAdV — fowl adenovirus B)	FAdV-5
аденовирус птиц C (FAdV — fowl adenovirus C)	FAdV-{4, 10}
аденовирус птиц D (FAdV — fowl adenovirus D)	FAdV-{2, 3, 9, 11}
аденовирус птиц E (FAdV — fowl adenovirus E)	FAdV-{6, 7, 8a, 8b}
аденовирус гусей (GoAdV — goose adenovirus)	GoAdV-1
аденовирус голубей (PiAdV — pigeon adenovirus)	PiAdV-1
аденовирус попугаев A (PsAdV-A — psittacine adenovirus A)	PsAdV-1
	MPaAdV
аденовирус индеек B (TAdV-B — turkey adenovirus B)	TAdV-{1, 2}
Ichtadenovirus:	
аденовирус осетров A (WSAdV-A — White sturgeon adenovirus A) (прототипный)	WSAdV-1
Mastadenovirus:	
аденовирус человека C (HAdV-C — human adenovirus C) (прототипный)	BAdV-9
	HAdV-{1, 2, 5, 6, 31}
аденовирус альпака A (AlAdV-A — alpaca adenovirus A)	AlAdV-1
аденовирус летучих мышей A (BtAdV-A — bat adenovirus A)	BtAdV-3

Продолжение табл. ↳

Окончание табл. 1.2.5

Вирус	Серотипы* вируса
аденовирус летучих мышей B (BtAdV-B — bat adenovirus B)	BtAdV-2
аденовирус КРС A (BAdV-A — bovine adenovirus A)	BAdV-1
аденовирус КРС B (BAdV-B — bovine adenovirus B)	BAdV-3
аденовирус КРС C (BAdV-C — bovine adenovirus C)	BAdV-10
аденовирус собак A (CAdV-A — canine adenovirus A)	CAdV-{1, 2}
аденовирус лошадей A (EAdV-A — equine adenovirus A)	EAdV-1
аденовирус лошадей B (EAdV-B — equine adenovirus B)	EAdV-2
аденовирус морских свинок A (GPAdV-A — guinea pig adenovirus A)	GPAdV-1
аденовирус человека A (HAdV-A — human adenovirus A)	HAdV-{12, 18, 31}
аденовирус человека B (HAdV-B — human adenovirus B)	HAdV-{3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50}
	SAdV-21
аденовирус человека D (HAdV-D — human adenovirus D)	HAdV-{8–10, 13, 15, 17, 19, 20, 22–30, 32, 33, 36–39, 42–49, 51, 53, 54}
аденовирус человека E (HAdV-E — human adenovirus E)	HAdV-{4, 22–25}
аденовирус человека F (HAdV-F — human adenovirus F)	HAdV-{40, 41}
аденовирус человека G (HAdV-G — human adenovirus G)	HAdV-52
	SAdV-{1, 2, 7, 11, 12, 15}
аденовирус мышей A (MAdV-A — murine adenovirus A)	MAdV-1
аденовирус мышей B (MAdV-B — murine adenovirus B)	MAdV-2
аденовирус мышей C (MAdV-C — murine adenovirus C)	MAdV-3
аденовирус овец A (OAdV-A — ovine adenovirus A)	BAdV-2
	OAdV-{2..5}
аденовирус овец B (OAdV-B — ovine adenovirus B)	GAdV-2
	OAdV-1
аденовирус овец C (OAdV-C — ovine adenovirus C)	OAdV-6
аденовирус свиней A (PAdV-A — porcine adenovirus A)	PAdV-{1..3}
аденовирус свиней B (PAdV-B — porcine adenovirus B)	PAdV-4
аденовирус свиней C (PAdV-C — porcine adenovirus C)	PAdV-5
аденовирус обезьян A (SAdV-A — simian adenovirus A)	SAdV-{3, 4, 6, 9, 10, 14, 48}
аденовирус обезьян B (SAdV-B — simian adenovirus B)	SAdV-{5, 8, 13, 16–20)
аденовирус белок A (SqAdV-A — squirrel adenovirus A)	SqAdV-1
аденовирус тупай A (TSAdV-A — tree shrew adenovirus A)	TSAdV-1
Siadenovirus:	
аденовирус лягушек (FrAdV — frog adenovirus) (прототипный)	FrAdV-1
аденовирус больших синиц (GTAdV — great tit adenovirus)	GTAdV-1
аденовирус попугаев B (PsAdV-B — psittacine adenovirus B)	BudAdV
	PsAdV-2
аденовирус хищных птиц (RAdV — raptor adenovirus)	RAdV-1
аденовирус целебесских черепах (STAdV — Sulawesi tortoise adenovirus)	STAdV-1
аденовирус индеек A (TAdV-A — turkey adenovirus A)	TAdV-3

* AsvAdV — аденовирус асписовых гадюк (*Asp viper* adenovirus); BudAdV — аденовирус волнистых попугайчиков (budgerigar adenovirus); EmAdV — аденовирус зелёных варанов (emerald monitor adenovirus); MPaAdV — аденовирус попугаев Майера (Meyer's parrot adenovirus).

няться аббревиатурой прототипного штамма (например, BAdV-Rus).

Вирион аденовирусов не имеет липидной оболочки; Mr = 150–180 МДа; ρ_{CsCl} = 1,31–1,36 г/см^3; $s_{20,w}$ = 600 S. Аденовирусы устойчивы к действию жирорастворяющих агентов и факторов внешней среды: сохраняют инфекционную активность в течение 7 сут при температуре 36–37 °С; инактивируются в течение 30 мин при 56 °С.

Капсид аденовирусов (70–90 нм) имеет икосаэдрическую симметрию (рис. 1.2.6) и состоит из 252 капсомеров (8–10 нм): 240 из них (гексоны) образуют 20 триангулярных граней, ещё 12 (пентоны) располагаются в вершинах икосаэдра и снабжены фибриллами (9–78 нм). HAdV-F имеют два типа фибрилл (длинные и короткие), которые альтернативным образом могут встречаться в вершинах капсида. Каждый гексон соседствует с шестью себе подобными субъединицами (откуда и происходит его название) и состоит из трёх одинаковых белковых молекул (белок II; 110–120 кДа). Пентон (B-антиген) обладает эндонуклеазной активностью и обусловливает токсическое действие аденовирусов. Каждый пентон состоит из пяти белковых молекул (белка III; 85 кДа). Пентон окружен комплексом из пяти перипентонных гексонов (отсюда и термин «пентон»), которые нарушают строгую икосаэдрическую симметрию капсида[19]. При каждой вершине граней имеется по 2 мономера белка IIIa (66 кДа), повышающих прочность ассоциации перипентонных гексонов с пентоном. Этой же цели служит и «подкладка» из нескольких копий белка VI (24 кДа) в основании пятёрки перипентонных гексонов. С внутренней стороны капсида ассоциируется белок VIII (13 кДа), придающий вириону дополнительную структурную устойчивость. Белок IX (12 кДа) ассоциирован с центральной частью триангулярной грани икосаэдра. Фибрилла состоит из трёх одинаковых гликозилированных полипептидов (белков IV; 62 кДа) и связана с пентоном нековалентно. Белки сердцевины V (48.5 кДа), VII (18.5 кДа) и X, или μ-белок (10 кДа), нековалентно связаны с геномной ДНК и способствуют её правильной укладке внутри капсида (эти белки подобно гистонам богаты аргинином, но в отличие от гистонов не содержат триптофан). Белок V взаимодействует с основанием пентонов, определяя правильную ориентацию нуклеосомоподобных структур, формируемых белками VII и X. В сердцевине вириона содержится 180 молекул белка V и 1070 — белка VII. Белок IVa2, принимающий участие в правильной укладке нуклеокапсида, также встречается в составе вириона [1, 2, 5].

Геном аденовируса представлен линейной дцДНК (26–48 тыс. п.н.о.), которая фланкирована инвертированными концевыми последовательностями длиной от 30–400 п.н.о., позволяющими оцДНК формировать кольца типа «сковородки с ручкой» за счёт образования водородных связей между концами одной и той же цепи (рис. 1.2.7). 5′-конец ДНК аденовирусов модифицирован белком TP (от англ. *Terminal Polypeptide* — терминальный полипептид) массой 55 кДа.

Серологическая классификация аденовирусов основана на иммунологической специфичности антител против антигенных детерминант гексона, пентона и фибриллы. Гексон содержит родо- и группоспецифическую антигенную детерминанту (α-антиген), расположенную на внутренней стороне гексона, поэтому эта детерминанта легко обнаруживается в разрушенном и не выявляется в интактном вирионе. Типоспецифичными являются ε-детерминанта гексона и γ-детерминанта фибриллы, расположенные на поверхности вириона, и против которых вырабатываются нейтрализующие антитела. Антитела против γ-детерминанты фибриллы дополнительно обладают типоспецифичным антигемагглютинирующим действием [5, 9].

Взаимодействие вируса с клеткой начинается с рецепторного эндоцитоза вириона, в котором могут быть задействованы разнообразные клеточные рецепторы — например, CAR (Coxsackievirus and Adenovirus Receptor — рецептор вирусов Коксаки и аденовирусов) [12]; гепарансульфатпротеогликаны [8]. Затем происходит доставка вириона к клеточному ядру

[19] В отсутствие пентонов гексоны образуют правильный икосаэдр с триангуляционным числом T = 25 [2].

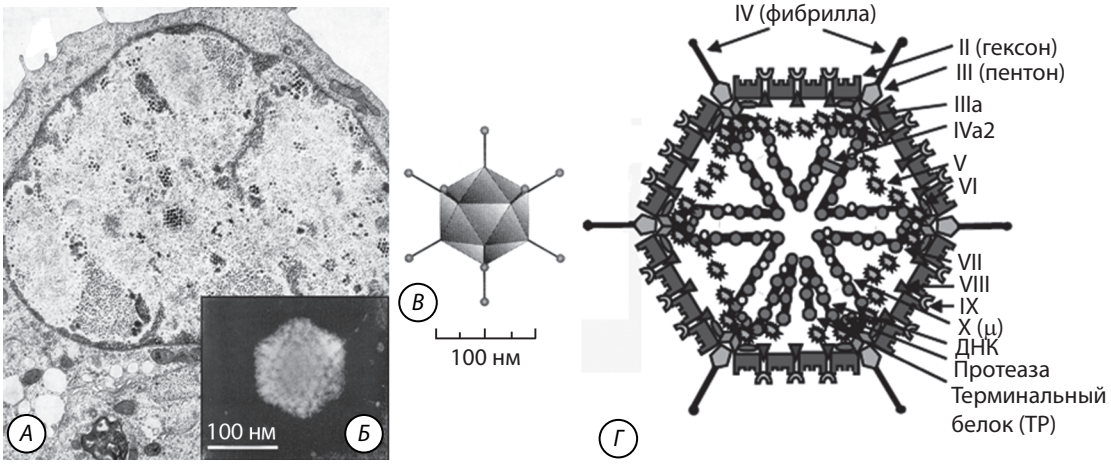


Рис. 1.2.6. Морфология вириона представителей *Adenoviridae* [1, 2, 5]:
А — репродукция аденовируса HAdV-C (*Mastadenovirus*) в ядре клетки линии Vero E6; видны диффузные и кристаллоподобные скопления вирионов; *Б* — ЭМ-фотография вириона HAdV-C (*Mastadenovirus*); *В* — схематическое изображение вириона; *Г* — расположение субъединиц вириона (подробно см. в тексте)

при участии микротрубочек — этот процесс занимает примерно 2 ч при 37 °C и нуждается в энергии АТФ. Деассемблирование капсида происходит вблизи клеточного ядра (в этом процессе принимают участие ядерно-поровый белок NUP214 и кариоферины), и вгДНК проникает в ядро, где существует в форме эписомы (интегрирование в клеточные хромосомы возможно, но происходит редко). Аденовирусная инфекция ингибирует синтез клеточных нуклеиновых кислот и белков. Синтез вирусных мРНК осуществляется клеточной РНК-полимеразой II с обеих цепей ДНК. Принято различать «ранние» и «поздние» мРНК: первые начинают синтезироваться до репликации вирусной ДНК, а вторые — после. Известны 6 ранних (E1A, E1B, E2A, E2B, E3, E4; от англ. *Early* — ранний) и 5 поздних промоторов (L1-L5; от англ. *Late* — поздний). Среди ранних продуктов синтеза превалируют белки, необходимые для репликации вирусной ДНК, а среди поздних — структурные элементы капсида. Вирусные мРНК подвергаются сплайсингу, более того, именно аденовирусы в своё время послужили модельными объектами для изучения этого общего для эукариот процесса. Сплайсингу первичных мРНК и подавлению продукции цитокинов способствуют две вирус-ассоциированные РНК (ваРНК), которые не транслируются и синтезируются РНК-полимеразой III; структура ваРНК подобна тРНК и кэпирована 5′-pppGp.

Особенностью репликации аденовирусной ДНК является её инициация без комплементарной олигонуклеотидной «затравки», а посредством белкового комплекса на 5′-конце, состоящем из ранних вирусных белков — ДНК-полимеразы (140 кДа), pTP (предшественника TP) (75 кДа) и DBP (DNA-Binding Protein), а также клеточных: NF I (Nuclear Factor I) и Oct-1 (Octamer-binding protein) (см. рис. 1.2.7, *Б*, *Е*). Синтез осуществляется непрерывно в направлении 5’ → 3’ (см. рис. 1.2.7, *В*). Нереплицированная цепь ДНК (см. рис. 1.2.7, *Г*) образует кольцо путём замыкания её комплементарных 5′- и 3′-концов (см. рис. 1.2.7, *Д*), и двуцепочечный фрагмент используется для инициации синтеза ДНК (см. рис. 1.2.7, *Е, Ж*). Позже вирусная протеаза (23 кДа) осуществляет превращение pTP в TP [3, 5].

Сборка вириона происходит в ядре инфицированной клетки: сначала ассоциируют капсомеры, затем вирусная ДНК в комплексе с белками сердцевины проникает в недостроенный капсид, и последний уплотняется в результате действия вирусной протеазы, расщепляющей все белки-предшественники. Репродуктивный цикл аденовирусов может привести либо к ли-

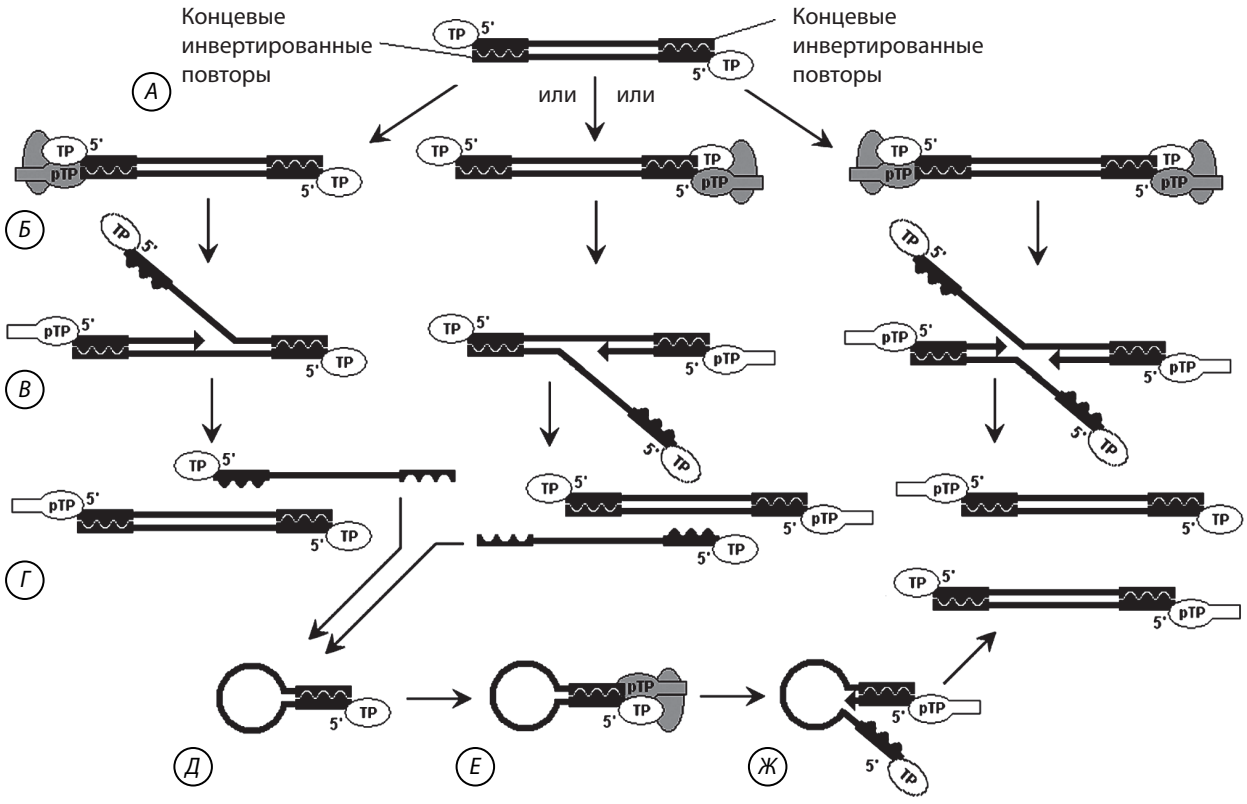


Рис. 1.2.7. Схема репликации ДНК аденовирусов (серый цвет — комплекс инициации репликации; *А–Ж* — подробно см. в тексте)
TP — терминальный полипептид

зису клетки, либо к развитию латентной инфекции.

Подавляющее большинство аденовирусов связаны с хозяевами одного или достаточно узкой группы близких видов, причём эта закономерность воспроизводится также и в экспериментах *in vitro* по заражению клеточных культур различного происхождения [3, 5]. Одним из наиболее известных исключений является HAdV-C, способный заражать копытных и грызунов (один из его серотипов — BAdV-9 — долгое время даже рассматривался как аденовирус КРС), а также репродуцироваться в широком спектре клеточных линий [10].

Аденовирусы вызывают около 8% всех клинически выраженных вирусных инфекций человека. Наиболее типично субклиническое и инаппарантное течение аденовирусной инфекции, связанное с поражением респираторной, окулярной, гастроинтестинальной систем. В зависимости от серотипа передача вируса осуществляется респираторным, фекально-оральным путём и контактным путём (в том числе через слизистую глаза).

Наибольшее эпидемиологическое значение имеют HAdV-B (серотипы 14, 21), HAdV-E (4), HAdV-G (7), которые вызывают вспышки ОРВЗ; HAdV-B (3, 14), HAdV-E (4), HAdV-G (7) — аденоидо-фарингеальные конъюнктивиты; HAdV-D (8, 19, 37, 53, 54) — кератоконъюнктивиты; HAdV-D (37) — венерические заболевания; HAdV-F (40, 41) — гастроэнтериты у детей; HAdV-B (34, 35), HAdV-G (11) — персистирующие инфекции почек и геморрагические циститы [4, 6, 14, 16]. Аденовирусы (чаще HAdV-D) вызывают тяжёлые заболевания со смертельным исходом у лиц с пониженным иммунитетом, в частности у больных с трансплантацией клеток костного [15] мозга и больных СПИДом [11].

Показано, что HAdV12 может вызывать злокачественные опухоли у грызунов. Позже было установлено, что высоким онкогенным потенциалом обладают практически все вирусы групп HAdV-A и HAdV-B, однако в настоящее время отсутствуют прямые доказательства об этиологической роли аденовирусов в возникновении онкологических заболеваний людей.

Литература

1. *Быковский А.Ф., Ершов Ф.И., Кармышева В.Я. и др.* Атлас вирусной цитопатологии. — М.: Медицина, 1975. — 469 с.
2. *Burnett R.M.* The structure of the adenovirus capsid. II. The packing symmetry of hexon and its implications for viral architecture // J. Mol. Biol. — 1985. — V. 185. — № 1. — P. 125–143.
3. *Davison A.J., Benko M., Harrach B.* Genetic content and evolution of adenoviruses // J. Gen. Virol. — 2003. — V. 84. — P. 2895–2908.
4. *Gray G.C., Setterquist S.F., Jirsa S.J. et al.* Emergent strain of human adenovirus endemic in Iowa // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 1. — P. 127–128.
5. *Harrach B., Benko M., Both G.W. et al.* Family Adenoviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 499–507.
6. *Hendrix R.M., Lindner J.L., Benton F.R. et al.* Large, persistent epidemic of adenovirus type 4-associated acute respiratory disease in U.S. army trainees // Emerg. Infect. Dis. — 1999. — V. 5. — № 6. — P. 798–801.
7. *Huebner R.J., Rowe W.P., Ward T.G. et al.* Adenoidal-pharyngeal-conjunctival agents: a newly recognized group of common viruses of the respiratory system // New Engl. J. Med. — 1954. — V. 251. — № 27. — P. 1077–1086.
8. *Lenaerts L., van Dam W., Persoons L. et al.* Interaction between mouse adenovirus type 1 and cell surface heparan sulfate proteoglycans // PLoS One. — 2012. — V. 7. — № 2. — P. e31454.
9. *Lynch J.P., Fishbein M., Echavarria M.* Adenovirus // Semin. Respir. Crit. Care Med. — 2011. — V. 32. — № 4. — P. 494–511.
10. *Mei Y.F., Skog J., Lindman K. et al.* Comparative analysis of the genome organization of human adenovirus 11, a member of the human adenovirus species B, and the commonly used human adenovirus 5 vector, a member of species C // J. Gen. Virol. — 2003. — V. 84. — Pt. 8. — P. 2061–2071.
11. *Nebbia G., Chawla A., Schutten M. et al.* Adenovirus viraemia and dissemination unresponsive to antiviral therapy in advanced HIV-1 infection // AIDS. — 2005. — V. 19. — № 12. — P. 1339–1340.
12. *Rein D.T., Breidenbach M., Curiel D.T.* Current development in adenovirus-based cancer gene therapy // Future Oncol. — 2006. — V. 2. — № 1. — P. 137–143.
13. *Rowe W.P., Huebner R.J., Gilmore L.K. et al.* Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1953. — V. 84. — № 3. — P. 570–573.
14. *Rubin B.A.* Clinical picture and epidemiology of adenovirus infections (a review) // Acta Microbiol. Hung. — 1993. — V. 40. — № 4. — P. 303–323.
15. *Takayama R., Hatakeyama N., Suzuki N. et al.* Quantification of adenovirus species B and C viremia by real-time PCR in adults and children undergoing stem cell transplantation // J. Med. Virol. — 2007. — V. 79. — № 3. — P. 278–284.
16. *Vora G.J., Lin B., Gratwick K. et al.* Co-infections of adenovirus species in previously vaccinated patients // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 6. — P. 921–930.

1.2.1.3.2. Анелловирусы (*Anelloviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от лат. *anello* — кольцо — вследствие кольцевой замкнутости вгДНК этих вирусов. Первоначально вирус был отнесен к сем. *Parvoviridae* (см. пар. 1.2.1.3.9), затем — *Circoviridae* (см. пар. 1.2.1.3.12). В настоящее время сем. *Anelloviridae* включает 9 родов: *Alphatorquevirus*, *Betatorquevirus*, *Gammatorquevirus*, *Deltatorquevirus*, *Epsilontorquevirus*, *Zetatorquevirus*, *Ethatorquevirus*, *Thetatorquevirus*, *Iotatorquevirus*. Названия родов происходят от слияния букв др.-греч. алфавита (α..ι) и лат. *torques tenuis* — тонкое ожерелье, которое напоминает оцвгДНК представителей сем. *Anelloviridae* [4].

Alphatorquevirus: торкутеновирус 1 (TTV1 — torgue teno virus 1) (прототипный); торкутеновирус {2..29} (TTV{2..29} — torgue teno virus {2..29}).

Betatorquevirus: торкутеномининвирус 1 (TTMV1 — torgue teno mini virus 1) (прототипный); торкутеномининвирус {2..9} (TTMV{2..9} — torgue teno mini virus {2..9}).

Gammatorquevirus: торкутеномидивирус 1 (TTMDV1 — torgue teno midi virus 1) (прототипный); торкутеномидивирус 2 (TTMDV2 — torgue teno midi virus 2).

Deltatorquevirus: торкутенотупайявирус (TTTuV — torgue teno tupaia virus) (прототипный).

Epsilontorquevirus: торкутенотамаринвирус (TTTaV — torgue teno tamarin virus) (прототипный).

Zetatorquevirus: торкутенодуруцуливирус (TTDoV — torgue teno douroucouli virus) (прототипный).

Ethatorquevirus: торкутенофелисвирус (TTFeV — torgue teno felis virus) (прототипный).

Thetatorquevirus: торкутеноканисвирус (TTCaV — torgue teno canis virus) (прототипный).

Iotatorquevirus: торкутеносусвирус 1 (TTSuV1 — torgue teno sus virus 1) (прототипный); торкутеносусвирус 2 (TTSuV2 — torgue teno sus virus 2).

Вирион анелловирусов лишён оболочки, имеет диаметр 30 нм (рис. 1.2.8); ρ_{CsCl} = 1,31–1,33 г/см^3 (*Alphatorquevirus*) и 1,27–1,28 г/см^3 (*Betatorquevirus*) [4].

Геном анелловируса представлен оцДНК (2,0–3,9 н.о.), которая ковалентно замкнута в кольцо. Некодирующая область генома содержит фрагмент (порядка 100 н.о.), обогащённый G-C-парами (около 90%), а также общий для всех вирусов высококонсервативный фрагмент (порядка 120 н.о.).

Репликативный цикл анелловирусов осуществляется в ядре инфицированной клетки и начинается с синтеза комплементарной кольцевой ДНК клеточными ферментами и образования репликативного комплекса в форме дцДНК в S-фазе клеточного цикла, который включает 4 частично перекрывающиеся открытые рамки считывания: ORF1 кодирует мРНК нуклеокапсидного белка (600–800 а.о.); ORF2 — мРНК фосфатазы (100–130 а.о.); ORF3 и ORF4 — мРНК белков (200–300 а.о.) с неустановленной функцией [1–4, 7, 8].

Анелловирусы обладают чрезвычайно высокой генетической вариабельностью и обнаружены у людей, обезьян, тупай, кошек, собак и сельскохозяйственных животных. Эти вирусы распространены повсеместно как среди городского, так и сельского населения, и выявляются

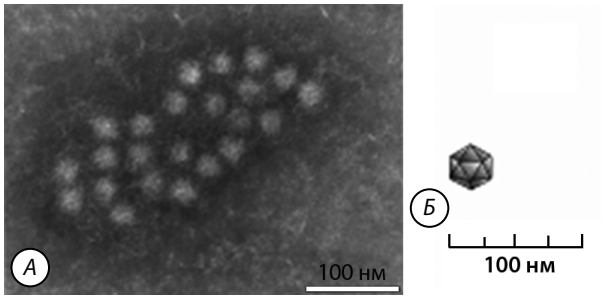


Рис. 1.2.8. Морфология вириона представителей *Anelloviridae* [4, 7]:

А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов TTV-1 (*Alphatorquevirus*); *Б* — схематическое изображение вириона

более чем у 90% людей [3, 6, 9, 11]. Вирионы анелловирусов обнаружены в плазме, слюне, фекалиях, что обеспечивает разнообразные пути заражения: респираторный, фекально-оральный трансфузионный и, возможно, половой, хотя клиническая картина инфекции нуждается в дальнейшем изучении. Анелловирусы, вероятно, способны оказывать влияние на иммунный статус хозяина [2, 4, 5, 10]. Торкутеносусвирусы имеют большое ветеринарное значение, по-видимому, являясь этиологическим агентом синдрома послеотъёмного мультисистемного истощения и синдрома дерматита и нефропатии свиней [4, 6].

Литература

1. *Bedarida S., Dutour O., Buzhilova A.P. et al.* Identification of viral DNA (Anelloviridae) in a 200-year-old dental pulp sample (Napoleon's Great Army, Kaliningrad, 1812) // Infect. Genet. Evol. — 2011. — V. 11. — № 2. — P. 358–362.
2. *Bendinelli M., Pistello M., Maggi F. et al.* Molecular properties, biology, and clinical implications of TT virus, a recently identified widespread infectious agent of humans // Clin. Microbiol Rev. — 2001. — V. 14. — № 1. — P. 98–113.
3. *Biagini P., Bedarida S., Dussol B. et al.* Evolution of Anelloviridae strains distribution in serial blood and biopsy samples from a renal transplant patient // J. Med. Virol. — 2012. — V. 84. — № 1. — P. 96–98.
4. *Biagini P., Bendinelli M., Hino S. et al.* Family Anelloviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 331–341.

5. *Chu C.C., Zhang L., Dhayalan A. et al.* Torque teno virus 10 isolated by genome amplification techniques from a patient with concomitant chronic lymphocytic leukemia and polycythemia vera // Mol. Med. — 2011. — V. 17. — № 11–12. — P. 1338–1348.
6. *Huang Y.W., Harrall K.K., Dryman B.A. et al.* Serological Profile of Torque Teno Sus Virus Species 1 (TTSuV1) in Pigs and Antigenic Relationships between Two TTSuV1 Genotypes (1a and 1b), between Two Species (TTSuV1 and -2), and between Porcine and Human Anelloviruses // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 19. — P. 10628–10639.
7. *Itoh Y., Takahashi M., Fukuda M. et al.* Visualization of TT virus particles recovered from the sera and feces of infected humans // Biochem Biophys Res Commun. — 2000. — V. 279. — № 2. — P. 718–724.
8. *Viazov S., Ross R.S., Niel C. et al.* Sequence variability in the putative coding region of TT virus: evidence for two rather than several major types // J. Gen. Virol. — 1998. — V. 79. — P. 3085–3089.
9. *Xiao C.T., Gimenez-Lirola L., Huang Y.W. et al.* The prevalence of Torque teno sus virus (TTSuV) is common and increases with the age of growing pigs in the United States // J. Virol. Methods. — 2012. — V. 183. — № 1. — P. 40–44.
10. *Zhang Z., Wang Y., Fan H. et al.* Natural infection with torque teno sus virus 1 (TTSuV1) suppresses the immune response to porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) vaccination // Arch. Virol. — 2012. — V. 157. — № 5. — P. 927–933.
11. *Zhu C., Rong A., Yuan C. et al.* Molecular detection of Torque teno mini virus (TTMV) in China // Virus Genes. — 2012. — V. 44. — № 3. — P. 403–407.

1.2.1.3.3. Асфарвирусы (*Asfarviridae*)

(*Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю.*)

В настоящее время известен единственный представитель этого семейства — вирус африканской чумы свиней (АЧС, или ASFV, — от англ. *African swine fever virus*), формирующий род *Asfivirus*. Отсюда происходит и название семейства: *African swine fever and related viruses* (АЧС и родственные вирусы).

Вирус АЧС является одним из наиболее опасных возбудителей болезней свиней [6].

Вирус АЧС — единственный ДНК-содержащий вирус, для которого надёжно установлена его арбовирусная природа. Аргасовые клещи (*Parasitiformes*, *Argasidae*) являются хозяевами и переносчиками этого вируса: *Ornithodoros moubata* — в субсахариальной Африке; *O. erraticus* — на юге Пиренейского п-ва и на островах западной части Средиземного моря. Вирус способен к трансстадийной, трансовариальной и половой передаче в популяциях аргасовых клещей.

Позвоночными хозяевами вируса АЧС являются дикие представители семейства свиней (*Suidae — Sus scrofa*, *Phacochoerus africanus*, *Potamochoerus porcus*) и домашняя свинья (*S. scrofa domestica*). Дикие свиньи переносят инфекцию вируса АЧС бессимптомно. У домашних свиней через 2–5 сут инкубационного периода развиваются клинические признаки заболевания, которое может протекать с чрезвычайно высокой смертностью (до 100%) [2–4].

Массовые эпизоотии АЧС известны с начала XX в. — с первых же попыток интродукции свиней культурных пород в колониальные страны субэкваториальной и Южной Африки [1, 5]. У домашних свиней развивается широкий круг клинических проявлений, включая геморрагический синдром с высокой летальностью [6, 11]. С 2007 г. АЧС проникла в Кавказский регион, распространение получил генотип II, циркулирующий в Мозамбике, Мадагаскаре и Замбии [11], обладающий высокой вирулентностью [5].

У вириона асфарвирусов (175–215 нм) сложное строение: помимо внешней липидной оболочки у него ещё две внутренние оболочки (рис. 1.2.9), что определяет чрезвычайно высокую устойчивость вируса АЧС во внешней среде — до года при 4–20 °С и широком диапазоне pH 4–13. Капсид (170–190 нм) икосаэдрической симметрии с триангуляционным числом T = 189–217 состоит из 1892–2172 капсомеров; ρ_{CsCl} = 1,095 г/см^3; $s_{20,w}$ = 3500 S. Вирион содержит более 50 структурных белков, включая ряд ферментов, необходимых для ранней транскрипции (РНК-полимеразу, poly(A)-полимеразу, гуанилтрансферазу, протеинкиназу), — это связано с тем, что вирус АЧС функционирует в цитоплазме инфицированной клетки и не может использовать соответствующие ядерные системы транскрипции. По крайней мере, два трансмембранных белка — p12 и p54, — расположенных на внешней поверхности капсида,

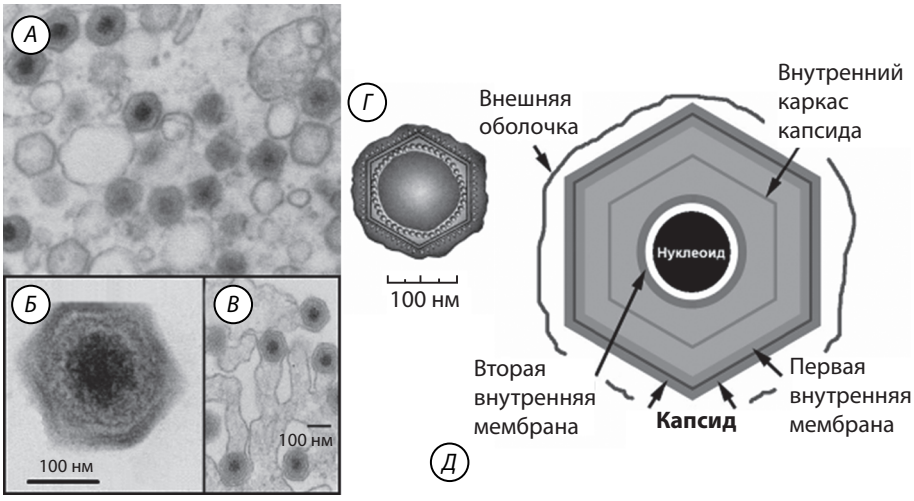


Рис. 1.2.9. Морфология вириона представителей *Asfarviridae* [3, 5]:
А — капсиды (без внешней мембраны) вируса АЧС в цитоплазме клетки линии Vero Е6; *Б* — ЭМ-фотография капсида (без внешней мембраны); *В* — почкование вируса АЧС (и приобретение внешней мембраны) в клетке линии Vero Е6; *Г* — схематическое изображение вириона; *Д* — расположение структурных элементов вириона (подробно см. в тексте)

являются антигенами, АТ против которых обладают нейтрализующей активностью [3, 4].

Организация генома вируса АЧС и схема репликации ДНК (170–190 тыс. п.н.о.) с самозатравочным механизмом инициации подобны таковым у поксвирусов (см. пар. 1.2.1.3.10).

Вирус АЧС специфически взаимодействует с рецепторами свиных моноцитов — основными клетками-мишенями для этого вируса. После проникновения вируса в клетку путём эндоцитоза сразу же начинается синтез ранних вирусных белков ферментами, входящими в состав вириона. Морфогенез вируса АЧС осуществляется в т.н. «вирусных фабриках», расположенных исключительно в цитоплазме инфицированной клетки. Геномная ДНК вируса АЧС кодирует около 150 открытых рамок считывания, расположенных на обеих цепях. Вирусные мРНК 5′-кэпированы и 3′-полиаденилированы. При сборке дочерних вирионов обе внутренние мембраны (см. рис. 1.2.9) формируются из материала эндоплазматического ретикулума (ЭР), содержащего белки капсида и его внутреннего каркаса. Внешнюю мембрану вирион приобретает, захватывая фрагмент цитоплазматической мембраны в процессе почкования (см. рис. 1.2.9, *В*).

Литература

1. *Колонцов А.А.* Вирус африканской чумы свиней: достижения последнего десятилетия XX века // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. — 2001. — № 2. — С. 3–7.
2. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В. и др.* Вирусные болезни животных. — М.: ВНИИТИБП, 1998. — 928 с.
3. *Dixon L.K., Alonso C., Escribano J.M. et al.* Family Asfarviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 153–162.
4. *Chapman D.A., Tcherepanov V., Upton C. et al.* Comparison of the genome sequences of non-pathogenic and pathogenic African swine fever virus isolates // J. Gen. Virol. — 2008. — V. 89. — № 2. — P. 397–408.
5. *Gabriel C., Blome S., Malogolovkin A. et al.* Characterization of African swine fever virus Caucasus isolate in European wild boars // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — P. 2342–2345.
6. *Penrith M.L., Vosloo W.* Review of African swine fever: transmission, spread and control // J. S. Afr. Vet. Assoc. — 2009. — V. 80. — P. 58–62.
7. *Recognizing* African swine fever. A field manual. — New York: UNAIDS, 2004. — 27 p.
8. *Rowlands R.J., Michaud V., Heath L. et al.* African swine fever virus isolate, Georgia, 2007 // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — P. 1870–1874.

9. *Salas M.L.* African swine fever virus // In: Encyclopedia of Virology. — London: Academic Press. — 1994. — V. 1. — P. 1–29.
10. *Suarez C., Salas M.L., Rodriguez J.M.* African swine fever virus polyprotein pp62 is essential for viral core development // J. Virol. — 2010. — V. 84. — P. 176–187.
11. *Tulman E.R., Delhon G.A., Ku B.K. et al.* African swine fever virus // In: Lesser known large dsDNA viruses. Current Topics in Microbiology and Immunology / Ed. J.L. Van Etten. — 2009. — P. 43–87.
12. *World* Organisation for animal health. WAH interface, Disease information // web.oie.int/wahis/public.phppage=disease&disease_type=terrestrial&disease_id=12.

1.2.1.3.4. Бакуловирусы (*Baculoviridae*)

(*Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от др.-греч. βάκυλα — прутья, что отражает форму нуклеокапсида (рис. 1.2.10). *Baculoviridae* включает вирусы насекомых (*Insecta*) и подразделяется на 4 рода, названия которых образованы от названия семейства с использованием букв древнегреческого алфавита {α..δ}: *Alphabaculovirus*, *Betabaculovirus*, *Gammabaculovirus*, *Deltabaculovirus* [5].

Alphabaculovirus: вирус множественного ядерного полиэдроза калифорнийской совки (AcMNPV — *Autographa californica* multiple nucleopolyhedrovirus) (прототипный); вирус ядерного полиэдроза калифорнийской совки (AcNPV — *Autographa californica nucleopolyhedrovirus*); вирус ядерного полиэдроза кручёной листовёртки (AdhoNPV — *Adoxophyes honmai* nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза сетчатой листовёртки (AdorNPV — *Adoxophyes orana* nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза совки-ипсилон (AgipNPV — *Agrotis ipsilon* nucleopolyhedrovirus); вирус множественного ядерного полиэдроза *Anticarsia gemmatalis* (AgMNPV — *Anticarsia gemmatalis* multiple nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза озимой совки (AgseNPV — *Agrotis segetum* nucleopolyhedrovirus A); вирус множественного ядерного полиэдроза сельдерейной анаграфы (AnfaNPV — *Anagrapha falcifera* multiple nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза китайского дубового шелкопряда (AnpeNPV — *Antheraea pernyi* nucleopolyhedrovirus); вирус множественного ядерного полиэдроза пчелиной огнёвки (GmMNPV — *Galleria mellonella* multiple nucleopolyhedrovirus); вирус множественного ядерного полиэдроза африканской мигрирующей гусеницы (SpexNPV — *Spodoptera exempta* multiple nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза тутового шелкопряда (BmNPV — *Bombyx mori* nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза *Buzura suppressaria* (BuzuNPV — *Buzura suppressaria* nucleopolyhedrovirus); вирус множественного ядерного полиэдроза восточной хвойной листовёртки-почкоеда (CfMNPV — *Choristoneura fumiferana* multiple nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза паслёновой металловидки (ChchNPV — *Chrysodeixis chalcites* nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза розоцветной листовёртки (ChroNPV — *Choristoneura rosaceana* nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза полосатого клaниса (ClbiNPV — *Clanis bilineata* nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза сетчатого экотрописа (EcobNPV — *Ecotropis obliqua* nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза новозеландской листовёртки (EppoNPV — *Epiphyas postvittana* nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза японской златогузки (EupsNPV — *Euproctis pseudoconspersa* nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза хлопковой совки (HearNPV — *Heliocoverpa armigera* nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза американской белой бабочки (HycuNPV — *Hyphantria cunea* nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза чёрной хлопковой совки (HzSNPV — *Helicoverpa zea* single nucleopolyhedrovirus); вирус множественного ядерного полиэдроза непарного шелкопряда (LdMNPV — *Lymantria dispar* multiple nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза восточной луговой совки (LeseNPV — *Leucania separata* nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза пёстрой маруки (MaviNPV — *Maruca vitrata* nucleopolyhedrovirus); вирус множественного ядерного полиэдроза капустной совки (MbMNPV — *Mamestra brassicae* multiple nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного поли-

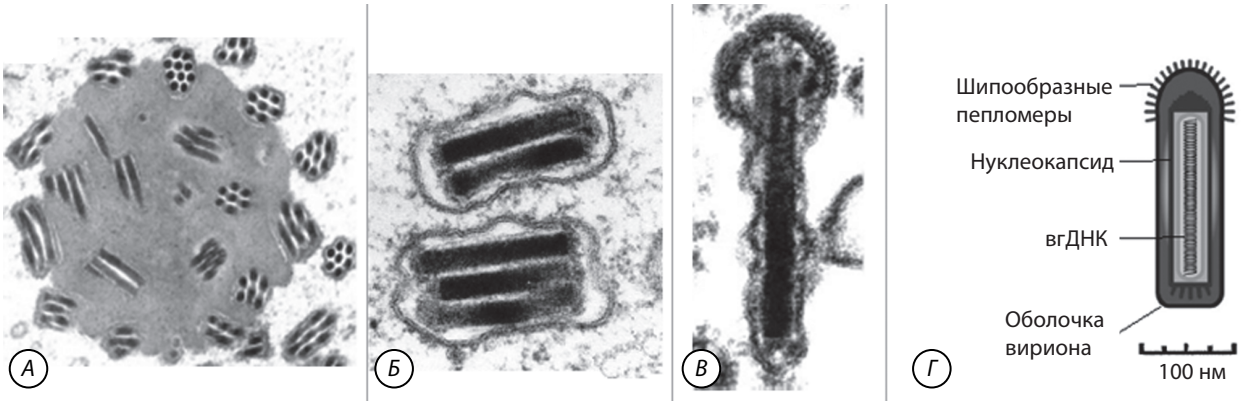


Рис. 1.2.10. Морфология вирионов представителей *Baculoviridae* [5]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) скопления окклюзивных частиц AcMNPV (*Alphabaculovirus*); *Б* — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) окклюзивных частиц AcMNPV (*Alphabaculovirus*); *В* — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) булавовидного вириона CpGV (*Betabaculovirus*); *Г* — схематичное изображение булавовидной вирусной частицы

эдроза латуковой совки A (MacoNPV-A — *Mamestra configurata* nucleopolyhedrovirus A); вирус ядерного полиэдроза латуковой совки B (MacoNPV-B — *Mamestra configurata* nucleopolyhedrovirus B); вирус множественного ядерного полиэдроза псевдотсуговой волнянки (OpMNPV — *Orgyia pseudotsugata* multiple nucleopolyhedrovirus); вирус единичного ядерного полиэдроза псевдотсуговой волнянки (OpSNPV — *Orgyia pseudotsugata* single nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза крапчатой волнянки (OrleNPV — *Orgyia leucostigma* nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза сосновой совки (PaflNPV — *Panolis flammea* nucleopolyhedrovirus); вирус множественного ядерного полиэдроза рачиплюсии у (RoMNPV — *Rachiplusia ou* multiple nucleopolyhedrovirus); вирус множественного ядерного полиэдроза наземной малой совки (SeMNPV — *Spodoptera exigua* multiple nucleopolyhedrovirus); вирус множественного ядерного полиэдроза зубчатокрылой совки (SfMNPV — *Spodoptera frugiperda* multiple nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза хлопчатниковой совки (SpliNPV — *Spodoptera littoralis* nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза азиатской хлопковой совки (SpltNPV — *Spodoptera litura* nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза светлой металловидки (ThorNPV — *Thysanoplusia orichalcea* nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза серой металловидки (TnSNPV — *Trichoplusia ni* single nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза серого тонкопряда (WisiNPV — *Wiseana signata* nucleopolyhedrovirus).

Betabaculovirus: грануловирус яблонной плодожорки (CpGV — *Cydia pomonella* granulovirus) (прототипный); грануловирус сетчатой листовёртки (AdorGV — *Adoxophyes orana* granulovirus); грануловирус озимой совки (AgseGV — *Agrotis segetum* granulovirus); грануловирус репной белянки (ArGV — *Artogeia rapae* granulovirus); грануловирус восточной хвойной листовёртки-почкоеда (ChfuGV — *Choristoneura fumiferana* granulovirus); грануловирус еловой листовёртки (ChocGV — *Choristoneura occidentalis* granulovirus); грануловирус ложноногой листовёртки (CrleGV — *Cryptophlebia leucotreta* granulovirus); грануловирус бриллиантовой листовёртки (HabrGV — *Harrisina brillians* granulovirus); грануловирус хлопковой совки (HearGV — *Helicoverpa armigera* granulovirus); грануловирус садово-огородной совки (LaolGV — *Lacanobia oleracea* granulovirus); грануловирус картофельной моли (PhopGV — *Phthorimaea operculella* granulovirus); грануловирус южной амбарной огнёвки (PiGV — *Plodia interpunctella* granulovirus); грануловирус капустной моли (PlxyGV — *Plutella xylostella* granulovirus); грануловирус луго-

вой совки (PsunGV — *Pseudalatia unipuncta* granulovirus); грануловирус азиатской хлопковой совки (SpliGV — *Spodoptera litura* granulovirus); грануловирус серой металловидки (TnGV — *Trichoplusia ni* granulovirus); грануловирус с-чёрной совки (XecnGV — *Xestia c-nigrum* granulovirus).

Gammabaculovirus: вирус ядерного полиэдроза чёрно-жёлтого пилильщика (NeleNPV — *Neodiprion lecontei* nucleopolyhedrovirus) (прототипный); вирус ядерного полиэдроза елового пилильщика (GiheNPV — *Gilpinia hercyniae* nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза пихтового пилильщика (NeabNPV — *Neodiprion abietis* nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза рыжего соснового пилильщика (NeseNPV — *Neodiprion sertifer* nucleopolyhedrovirus).

Deltabaculovirus: вирус ядерного полиэдроза *Culex nigripalpus* (CuniNPV — *Culex nigripalpus* nucleopolyhedrovirus) (прототипный); вирус ядерного полиэдроза *Aedes sollicitans* (AesoNPV — *Aedes sollicitans* nucleopolyhedrovirus); вирус ядерного полиэдроза *Uranotaenia sapphrinia* (UrsaNPV — *Uranotaenia sapphrinia* nucleopolyhedrovirus).

У бакуловирусов имеются две фенотипические формы вирионов (см. рис. 1.2.10): 1 — BV (от англ. *budded virions* — отпочковавшиеся вирионы), или булавовидные частицы; 2 — ODV (*occlusion-derived virions* — слипшиеся вирионы), или окклюзивные частицы. DV-форма представляет собой продолговатый вирион (60–80 × 300–500 нм) с утолщением на одном из концов (см. рис. 1.2.10, *В, Г*), имеющий липидную оболочку, захватываемую при почковании с внешней цитоплазматической мембраны инфицированной клетки, и, как правило, единственную копию нуклеокапсида с вгДНК (у *Betabaculovirus* иногда встречаются BV-формы с 2 и более нуклеокапсидами). Шиповидные пепломеры в утолщённой части вириона формируются оболочечным белком слияния EFP (от англ. Envelope Fusion Protein). ODV-форма — полиэдрическая структура неправильной округлой формы с характерными размерами 500–5000 нм, включающая несколько нуклеокапсидов (см. рис. 1.2.10, *А, Б*). Оболочка окклюзионной формы представляет собой сначала фрагмент ядерной мембраны, но затем замещается внутриклеточными мембранами. На поверхности ODV-частицы, помимо EFP, присутствуют ряд специфических для окклюзионной формы белков: p74, PIF-{1..3}, AC96 (PIF-4). Тело ODV-частицы формируется матриксом из окклюзионного белка (25–33 кДа), который носит название полигедрин (у вирусов родов *Alpha-*, *Gamma-* и *Deltabaculovirus*) или гранулин (*Betabaculovirus*). Нуклекапсиды, входящие в состав обеих форм, имеют одинаковые размеры (30–60 × 200–300 нм) и структуру (суперспирализованная вгДНК в комплексе с основным CP и 2–3 минорными капсидными белками). Булавовидные вирусные частицы встречаются в гемоцели и осуществляют распространение вируса по организму инфицированного насекомого, окклюзионные — в просвете кишечника при заражении гусениц алиментарным путём и в составе выделений [2, 5].

Для нуклеокапсида — ρ_{CsCl} = 1,47 г/см^3; для ODV-частиц — ρ_{CsCl} = 1,18–1,25 г/см^3; для BV-частиц — ρ_{CsCl} = 1,17–1,18 г/см^3. Бакуловирусы обладают устойчивостью к щелочным условиям (pH 8–12), инактивируются в кислой среде при pH 3. ODV-форма устойчива к действию условий окружающий среды, включая УФ-облучение [2, 5].

Геном бакуловирусов представлен дцДНК (80–180 п.н.о.), которая ковалентно замкнута в кольцо и в составе нуклеокапсида находится в суперспирализованной форме. У бакуловирусов вгДНК обладает инфекционностью.

Представители сем. *Baculoviridae* поражают насекомых в основном из отряда чешуекрылых (*Lepidoptera*), но также перепончатокрылых (*Hymenoptera*) и двукрылых (*Diptera*). Заражение растительноядных гусениц чешуекрылых и перепончатокрылых, а также питающихся водными микроорганизмами личинок комаров происходит окклюзионными частицами алиментарным путём. После проникновения вирусных частиц в эпителиальные клетки пищевода вгДНК транспортируется в ядро, и ранние вирусные белки транскрибируются РНК-полимеразой II хозяйской клетки. В транскрипции поздних и сверхпоздних вирусных белков

принимает участие вирусная РНК-полимераза. Некоторые вирусоспецифические мРНК сплайсируются, но это не является правилом. Вирусный геном кодирует 100–200 белков, причём ORF ранних и поздних белков не имеют специальной локализации. Инициация транскрипции поздних белков осуществляется посредством 5′-TAAG-последовательностей. Кроме того, поздние белки имеют блоки повторяющихся гомологичных последовательностей. EFP относится к поздним белкам, а полигедрин/гранулин — к сверхпоздним. В ядрах инфицированных клеток накапливаются окклюзивные частицы (откуда и название заболевания насекомых — ядерный полиэдроз). Дочерние ODV-частицы выделяются в просвет кишечника, а BV-частицы почкуются со стороны базальной мембраны в гемоцель. Последние разносятся гемолимфой по всему организму и заражают другие внутренние органы насекомого. ODV-частицы из пищевода в составе выделений попадают во внешнюю среду и служат источником заражения интактных особей. Бакуловирусы способны передаваться овариально. Бакуловирусная инфекция может протекать инаппарантно, однако часто вызывает гибель хозяина в результате поражения эпителия кишечника и внутренних органов, поэтому вирусы сем. *Baculoviridae* рассматриваются как средство регулирования численности растительно-ядных насекомых-вредителей [1–7].

Литература

1. *Arif B., Escasa S., Pavlik L.* Biology and genomics of viruses within the genus Gammabaculovirus // Viruses. — 2011. — V. 3. — № 11. — P. 2214–2222.
2. *Braunagel S.C., Summers M.D.* Molecular biology of the baculovirus occlusion-derived virus envelope // Curr. Drag Targets. — 2007. — № 8. — P. 1084–1095.
3. *Cibulka J., Fraiberk M., Forstova J.* Nuclear actin and lamins in viral infections // Viruses. — 2012. — V. 4. — № 3. — P. 325–347.
4. *Dickison V.L., Willis L.G., Sokal N.R. et al.* Deletion of AcMNPV ac146 eliminates the production of budded virus // Virology. — 2012. — V. 431. — № 1–2. — P. 29–39.
5. *Herniou E.A., Arif B.M., Becnel J.J. et al.* Family Baculoviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 163–173.
6. *Xue J., Qiao N., Zhang W. et al.* Dynamic interactions between Bombyx mori nucleopolyhedrovirus and its host cells revealed by transcriptome analysis // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 13. — P. 7345–7359.
7. *Taggart D.J., Mitchell J.K., Friesen P.D.* A conserved N-terminal domain mediates required DNA replication activities and phosphorylation of the transcriptional activator IE1 of Autographa californica multicapsid nucleopolyhedrovirus // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 12. — P. 6575–6585.

1.2.1.3.5. Гепаднавирусы (*Hepadnaviridae*)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от др.-греч. χηπαρ — печень, поражение которой является ведущим клиническим симптомом, и англ. DNA (ДНК, представленная в вирусном геноме). Это семейство состоит из 2 родов: *Orthohepadnavirus* (от др.-греч. ορτος — правильный, основной) (рис. 1.2.11, *А*) и *Avihepadnavirus* (от лат. *avis* — птица) (см. рис. 1.2.11, *Б*).

Orthohepadnavirus: вирус гепатита B (HBV — hepatitis B virus) (прототипный); вирус гепатита берингийских сусликов (ASHV — arctic squirrel hepatitis virus); вирус гепатита сусликов (GSHV — ground squirrel hepatitis virus); вирус гепатита сурков (WHV — woodchuck hepatitis virus); вирус гепатита B шерстистых обезьян (WMHBV — woolly monkey hepatitis B virus) [14].

HBV дифференцируется на 15 генотипов, из которых 8 (HBV-{A..H}) изолированы от человека и 7 — высших обезьян Старого Света: гиббонов (*Hylobates*) (HBV-gib{I..V}), орангутангов (*Pongo*) (HBV-orangutan), шимпанзе (*Pan*) (HBV-chz). Человеческие генотипы, в свою очередь, подразделяются на 24 подгенотипа (HBV-{$A_{\{1..5\}}$, $B_{\{1..5\}}$, $C_{\{1..5\}}$, $D_{\{1..5\}}$, $F_{\{1..4\}}$}) (см. рис. 1.2.11, *В*). Отличия между нуклеотидными последовательностями различных вирусов из рода *Orthohepadnavirus* составляют не менее 20% (например, WHV — HBV 40%; GSHV — WHV 15%; WMHBV — HBV 20%; WMHBV — WHV 30%), различных генотипов — не менее 8%, различных подгенотипов — не менее 4% [1–4, 11, 14, 17, 19, 21, 24]).

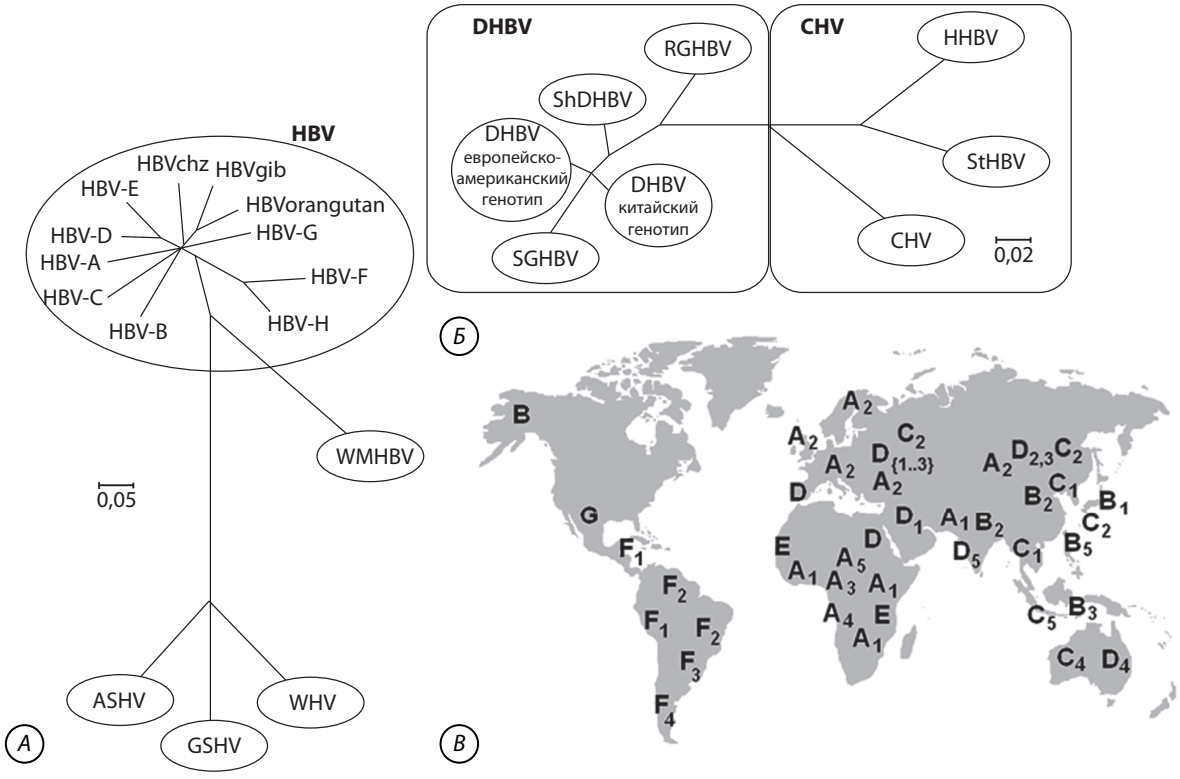


Рис. 1.2.11. Филогенетическая структура на основе сравнительного анализа полноразмерных геномов вирусов сем. *Hepadnaviridae* [1, 2, 11, 14, 19, 21]:

А — Orthohepadnavirus; *Б — Avihepadnavirus*; *В* — географическое распространение генотипов и подгенотипов HBV

Avihepadnavirus: вирус гепатита В уток (DHBV — duck hepatitis B virus)[20] (прототипный); вирус гепатита журавлей (CHV — crane hepatitis virus)[21] [14].

DHBV подразделяется по крайней мере на 2 генотипа: европейско-американский и китайский (последний иногда называется вирусом гепатита В пекинских уток).

Вирион гепаднавирусов[22] имеет сферическую форму диаметром 42–50 нм (рис. 1.2.12, *А, Г-Д*); ρ_{CsCl} = 1,25 г/см^3; $s_{20,w}$ = 280 S. Липидная оболочка содержит три типа поверхностных белков HBsAg[23] (от англ. *hepatitis B surface antigen*), которые имеют общий С- и различный N-конец вследствие трансляции с разных сайтов инициации: S-HBsAg (p24/gp27), M-HBsAg (pre-S2) (gp33/gp36) и L-HBsAg (pre-S1) (p39/gp42). Отличия в молекулярных массах S- и L-HBsAg связаны с возможным гликозилированием, а M-HBsAg — с наличием альтернативных сайтов гликозилирования.

Нуклеокапсид (34–38 нм; ρ_{CsCl} = 1,36 г/см^3) имеет гексагональную симметрию (T = 4) и образован 240 субъединицами корового антигена (см. рис. 1.2.12, *Е*) HBcAg (p22) (от англ. hepatitis B core antigen); меньшая часть вирио-

[20] DHBV включает ранее самостоятельные вирусы гепатита В гусей Росса (RGHBV — Ross goose hepatitis B virus); белых гусей (SGHBV — snow goose hepatitis B virus); огарей (ShDHBV — shelduck hepatitis B virus).

[21] CHV включает ранее самостоятельные вирусы гепатита В серых цапель (HHBV — heron hepatitis B virus); японских журавлей (RCCHBV — Red-crowned crane hepatitis B virus); аистов (StHBV — stork hepatitis B virus).

[22] Инфекционные вирионы HBV получили название «частиц Дейна» по имени D.S. Dane и соавт., которые их впервые описали в 1970 г. [9].

[23] Устаревшее название HBsAg — «австралийский антиген» — возникло до открытия HBV: при изучении полиморфизма сывороточных белков человека этот белок был обнаружен в сыворотке крови австралийских аборигенов [6].

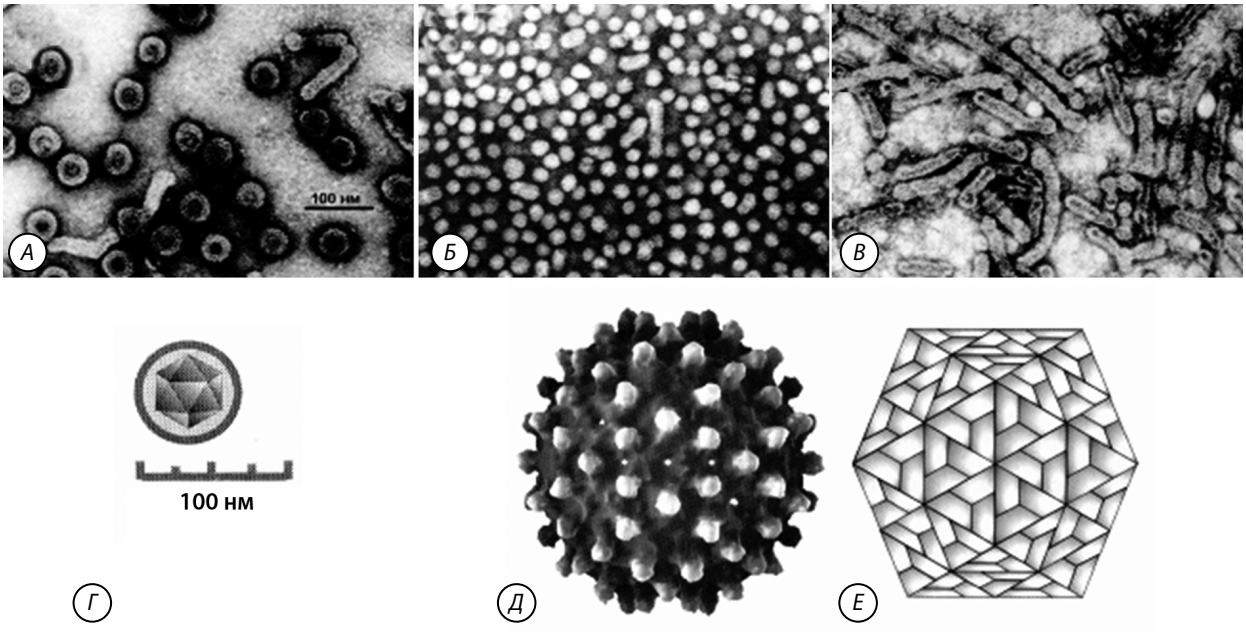


Рис. 1.2.12. Морфология вириона представителей *Hepadnaviridae* [9, 14, 27]:
А, *Б*, *В* — ЭМ-фотографии (негативное контрастирование) инфекционных вирионов HBV, содержащих нуклеокапсид, вирусоподобных частиц, лишённых нуклеокапсида, и нитевидных структур из HBsAg соответственно; *Г* — схематическое изображение вириона; *Д* — трёхмерная реконструкция поверхности вириона; *Е* — расположение субъединиц вириона (подробно см. в тексте)

нов содержит нуклеокапсиды диаметром 30 нм и T = 3, образованные 180 субъединицами корового антигена HBcAg. Внутри нуклеокапсида находятся также вирусная ДНК-полимераза и клеточные белки-шапероны Hsp70 и Hsp90 (heat-shock proteins — белки теплового шока). HBsAg и HBcAg синтезируются в избытке, кроме того, HBcAg способен к самосборке, поэтому в больших количествах формируются дефектные сферические частицы, лишённые нуклеокапсида (22 нм; ρ_{CsCl} = 1,18–1,20 г/см^3) (см. рис. 1.2.12, *Б*), а также нитевидные частицы (см. рис. 1.2.12, *В*). Концентрация инфекционных частиц Дейна может иметь значительную величину (10^5–10^9 вирионов/мл), но концентрация дефектных частиц способна достигать ещё больших значений (до 10^{13} частиц/мл) [13, 16].

Все три типа HBsAg (L-HBsAg, M-HBsAg и S-HBsAg) имеют общую группоспецифическую детерминанту, обозначаемую как *a*, с которой связана нейтрализующая способность антисывороток. Кроме того, для HBV имеются две пары антигенных детерминант (*d* или *y*) и (*w* или *r*), которые в подавляющем большинстве случаев ведут себя как аллели, исключая друг друга. Для *w* описаны 4 варианта: w_1, w_2, w_3 и w_4. Для вариантов вируса с необычными серологическими свойствами предложены дополнительные типы антигенных детерминант: *q*, *x* и *g*. В настоящее время описаны 8 основных серотипов HBV: ayw_1, ayw_2, ayw_3, ayw_4, *ayr*, adw_2, adw_4, *adr*. Наличие вариантов вируса с мутациями антигенных детерминант, не нейтрализуемых антителами к обычному антигену, имеет существенное практическое значение при проведении вакцинопрофилактики [2–4, 7, 8, 23]. Несмотря на то что HBeAg отличается от HBcAg лишь небольшим (16 кДа) дополнительным фрагментом на N-конце (благодаря которому он способен секретироваться во внеклеточное пространство), у HBeAg имеется собственная уникальная антигенная детерминанта [1–4, 12, 14, 16]. Наличие специфических антител против HBcAg и HBeAg является маркёром острой фазы HBV-инфекции, против HBsAg — контакта с HBV [1–4, 7, 14, 23].

Геном гепаднавирусов представляет собой кольцевую дцДНК, для которой характерны

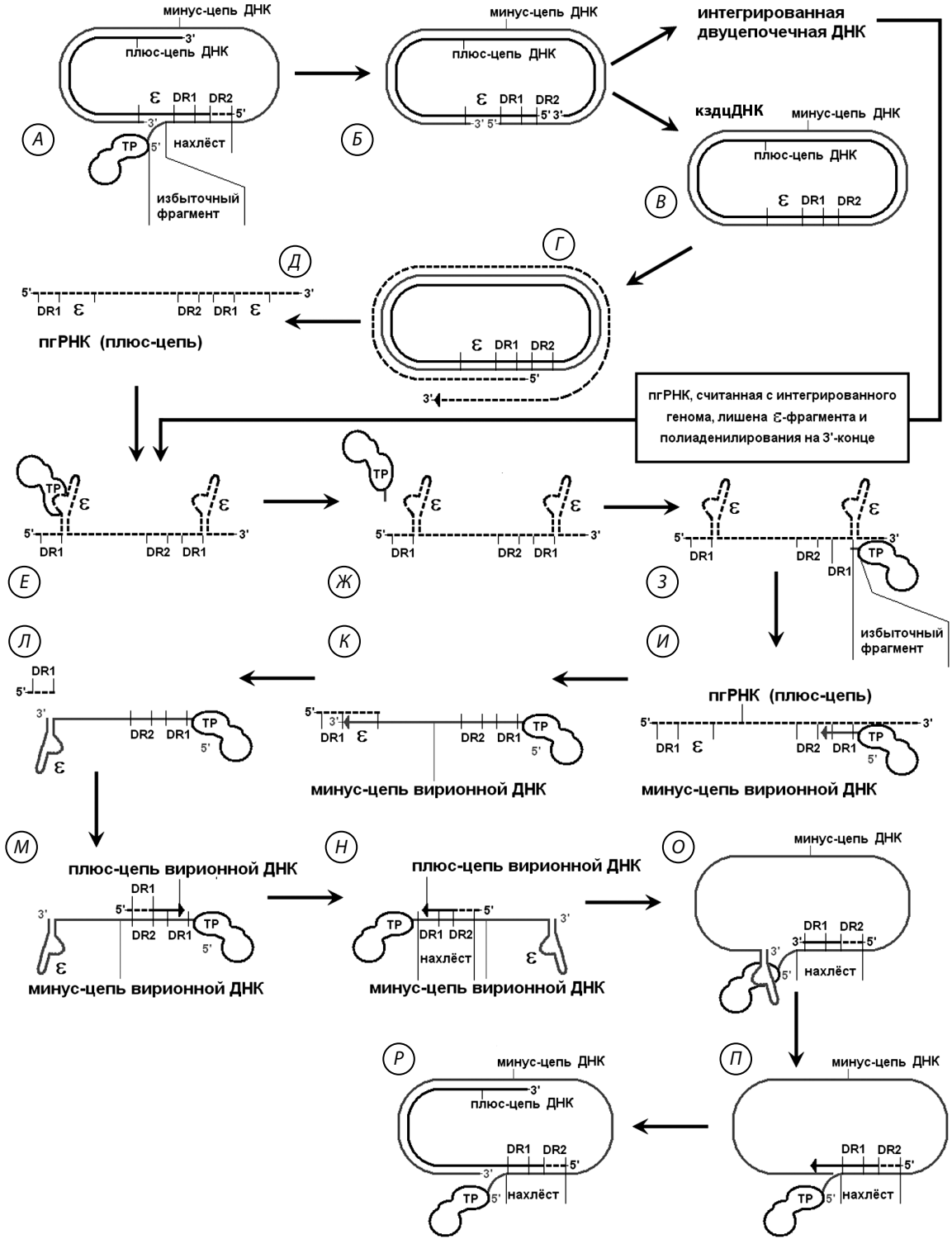


Рис. 1.2.13. Схема репликации гепаднавирусов [5, 14, 18, 20, 22, 26] (подробно см. в тексте). *Сплошная линия* — ДНК, *пунктирная* — РНК; *серый цвет* — минус-цепи, *чёрный* — плюс-цепи

две особенности: 1) ДНК$^-$-цепь полная (3,0–3,3 тыс. н.о.), а ДНК$^+$-цепь — неполная и охватывает лишь около 60% полной длины; 2) кольцевая вгДНК формируется не ковалентным связыванием 5′- и 3′-концов, а наличием нахлёста (240 н.о. у представителей *Orthohepadnavirus*, и 50 н.о. — у *Avihepadnavirus*) между 5′-концами цепей вгДНК. 5′-конец ДНК$^-$-цепи имеет небольшую (порядка 10 н.о.) избыточность по сравнению со строго кольцевой формой и ковалентно связан с т.н. TP-белком (terminal protein — терминальным белком), являющимся одним из доменов вирусной ДНК-полимеразы[24]. 5′-конец ДНК$^+$-цепи ковалентно связан с 19-членной 5′-кэпированной РНК, являвшейся затравкой для синтеза этой цепи (см. далее). В вгДНК гепаднавирусов имеются два идентичных прямых инвертированных повтора, DR1 и DR2, длиной 11–15 н.о. 5′-конец ДНК$^-$-цепи (за исключением избыточного 5′-фрагмента) находится в области DR1, а затравочный РНК-фрагмент, ковалентно связанный с 5′-концом ДНК, комплементарен DR2 (рис. 1.2.13, *А*).

Взаимодействие вириона с клеткой-мишенью начинается со специфического связывания L-HBsAg с клеточными рецепторами, после чего происходит слияние вирусной и клеточной мембран, транспортировка нуклеокапсида в клеточное ядро и высвобождение вирусного генома в нуклеоплазму. Затем отщепляется транскриптаза от 5′-конца ДНК$^-$ и достраивается ДНК$^+$ (см. рис. 1.2.13, *Б*), которая может осуществляться как вирусной, так и клеточной транскриптазами. После этого возможно либо образование ковалентно замкнутой двуцепочечной ДНК (кздцДНК), либо интегрирование линейной дцДНК в геном хозяйской клетки[25] по случайному сайту (см. рис. 1.2.13, *В*). Минус-цепь кздцДНК является матрицей для синтеза сгмРНК и пгРНК[26] (см. рис. 1.2.13, *Г, Д*), которые все имеют одинаковый 3′-конец, а их 3′-концы начинают синтезироваться с различных стартовых кодонов. Геном гепаднавирусов содержит четыре промотора: preC/C — для мРНК HBcAg и секретируемого HBeAg (последняя стартует с сайта, сдвинутого в сторону 5′-конца по сравнению с мРНК HBcAg [12, 14]); preS1 — для L-HBsAg; preS2/S — для M-HBsAg и S-HBsAg; X — для неструктурного белка X, который является активатором вирусной транскрипции.

Наиболее протяжённой является пгРНК, которая включает открытые рамки считывания для HBcAg и полимеразы. HBcAg способен к самосборке в отсутствие других вирусных белков, но имеет на C-конце сайт связывания с РНК, поэтому в цитоплазме инфицированной клетки эффективно формируются и дефектные, лишённые генома, и правильные нуклеокапсиды [16]. В последние вместе с пгРНК включаются вирусная протеаза, Hsp70 и Hsp90, которые образуют комплекс с т.н. ε-фрагментом пгРНК (см. рис. 1.2.13, *Е*). Обратная транскрипция пгРНК происходит внутри формирующихся нуклеокапсидов. Эпсилон-фрагмент пгРНК формирует шпильку с боковым расплетением, вдоль которого вирусная полимераза синтезирует[27] короткий (несколько н.о.) ДНК-фрагмент, используя свойства своего TP-домена выступать в качестве затравки для синтеза комплементарной ДНК. Синтезированный ДНК-фрагмент с ковалентно присоединённым на 5′-конце TP-доменом полимеразы (см. рис. 1.2.13, *Ж*) служит затравкой для синтеза ДНК$^-$-цепи, для чего он связывается[28] с комплементарным сайтом DR1 на 3′-конце пгРНК (см. рис. 1.2.13, *З*). Синтез ДНК$^+$-цепи (см. рис. 1.2.13, *И*) сопровожда-

[24] ДНК-полимераза гепаднавирусов состоит из N-концевого TP-домена, обладающего способностью инициировать синтез ДНК без нуклеотидного праймера, спейсерного домена и OT-домена, обладающего активностью РНКазы H [14].

[25] Интегрированная ДНК гепаднавирусов встречается в гораздо меньших количествах (менее 1 копий/кл), чем кздцДНК (более 500 копий/кл) [15, 16].

[26] пгРНК, как и мРНК, полиаденилирована с 3′-конца и 5′-кэпирована.

[27] Полимераза гепаднавирусов — обратная транскриптаза — обладает тремя типами активности: РНК-зависимой ДНК-полимеразы, ДНК-зависимой ДНК-полимеразы и РНКазы H.

[28] Здесь и далее следует иметь в виду, что в нуклеокапсиде полинуклеотиды находятся не в линейном, как на рис. 1.2.13, *З*, а в свернутом состоянии и их 5′- и 3′-концы топологически сближены, поэтому легко происходит перенос затравок с одного конца на другой.

ется расщеплением матричной пгРНК (см. рис. 1.2.13, *К*) и продолжается до тех пор, пока ε-фрагмент на 3′-конце вновь синтезированной цепи не сформирует шпильку и не прервёт синтез (см. рис. 1.2.13, *Л*). Оставшийся нерасщеплённым фрагмент DR1 плюс-цепи пгРНК (см. рис. 1.2.13, *Л*) связывается с идентичным сайтом DR2 на 5′-конце минус-цепи вгДНК (см. рис. 1.2.13, *М*) и инициирует синтез ДНК$^+$-цепи (см. рис. 1.2.13, *Н*) в области нахлёста между 5′-концами плюс- и минус-цепей вгДНК (см. рис. 1.2.13, *А*). Шпилька ε-фрагмента на 3′-конце ДНК$^-$-цепи образует комплекс с ТР-доменом полимеразы и клеточными белками-шаперонами, замыкая ДНК$^-$-цепь в кольцо (см. рис. 1.2.13, *О*), вдоль которого и продолжается синтез комплементарной плюс-цепи ДНК (см. рис. 1.2.13, *П*), пока не обрывается по случайному сайту (см. рис. 1.2.13, *Р*) [5, 14, 18, 20, 22, 26].

Все гепаднавирусы имеют узкий круг хозяев. Клетками-мишенями для представителей сем. *Hepadnaviridae* являются гепатоциты, хотя и антигены, и геном вируса могут быть обнаружены в других органах (поджелудочной железе, селезёнке, почке, белых кровяных клетках), особенно в случае авигепаднавирусов. Инфекция часто превращается в хроническую и сопровождается высоким уровнем продукции вирионов и субвирусных частиц, причём количество дефектных вирусоподобных частиц, лишённых геномной ДНК, в большинстве случаев значительно превышает количество инфекционных вирионов. Репликация вируса обычно не сопровождается цитопатогенным действием (ЦПД). Орто-, но не авигепаднавирусы в процессе персистирующей инфекции часто вызывают первичную гепатокарциному. HBV, поражающий людей, приводит к развитию острого и хронического гепатита, первичной гепатокарциномы, полиартериита, гломерулонефрита, детского акродерматита, апластической анемии, а также асимптоматического носительства, сопровождающегося серьёзными биохимическими нарушениями [1–4, 10, 25, 28].

Литература

1. *Забелин Н.Н., Кузина Л.Е., Кудрявцева Е.Н. и др.* Влияние изменений аминокислотной последовательности «α»-детерминанты на диагностические возможности тест-систем для детекции HBsAg // Вопр. вирусол. — 2010. — Т. 55. — № 4. — С. 28–31.
2. *Львов Д.К.* Вирусные гепатиты // Вестн. РАМН. — 1996. — № 6. — С. 25–30.
3. *Львов Д.К.* Вирусные гепатиты от A до G и далее // ЖМЭИ. — 1997. — № 1. — С. 70–77.
4. *Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г.* Парентеральные вирусные гепатиты. — М.: ГОУ ВУНИЦ МЗ РФ, 2002. — 384 с.
5. *Abraham T.M., Loeb D.D.* Base pairing between the 5′-Half of epsilon and a cis-Acting Sequence, phi, makes a contribution to the synthesis of minus-strand DNA for human hepatitis B virus // J. Virol. — 2006. — V. 80. — № 9. — P. 4380–4387.
6. *Alter H.J., Blumberg B.S.* Further studies on a «new» human isoprecipitin system (Australian antigen) // Blood. — 1966. — V. 27. — P. 297–309.
7. *Bancroft W.H., Mundo F.K., Russell P.K.* Detection of additional determinants of hepatitis B antigen // J. Immunol. — 1972. — V. 109. — P. 842–848.
8. *Coleman P.F.* Detecting hepatitis B surface antigen mutants // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 2. — P. 198–203.
9. *Dane D.S., Cameron C.H., Briggs M.* Virus-like particles in serum of patients with Australia antigen associated hepatitis // Lancet. — 1970. — V. 2. — P. 695–698.
10. *Fan H.L., Yang P.S., Chen H.W. et al.* Predictors of the outcomes of acute-on-chronic hepatitis B liver failure // World J. Gastroenterol. — 2012. — V. 18. — № 36. — P. 5078–5083.
11. *Guo H., Mason W.S., Aldrich C.E. et al.* Identification and characterization of avihepadnaviruses isolated from exotic Anseriformes maintained in captivity // J. Virol. — 2005. — V. 79. — № 5. — P. 2729–2742.
12. *Khan N., Guarnieri M., Ahn S.H. et al.* Modulation of hepatitis B virus secretion by naturally occurring mutations in the S gene // J. Virol. — 2004. — V. 78. — № 7. — P. 3262–3270.
13. *Kim C.Y., Tilles J.G.* Purification and biophysical characterization of hepatitis B antigen // J. Clin. Invest. — 1970. — V. 52. — P. 1176–1186.
14. *Mason W.S., Gerlich W.H., Taylor J.M. et al.* Family Hepadnaviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 445–455.
15. *Miller R.H., Robinson W.S.* Hepatitis B virus DNA forms in nuclear and cytoplasmic fractions of infected human liver // Virology. — 1984. — V. 137. — № 2. — 390–399
16. *Nassal M.* Hepatitis B virus morphogenesis // Curr. Top. Microb. Immun. — 1996. — V. 214. — P. 297–337.
17. *Norder H., Courouce A.M., Coursaget P. et al.* Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived world-

wide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes // Intervirology. — 2004. — V. 47. — № 6. — P. 289–309.
18. *Pollack J.R., Canem D.* Site-specific RNA binding by a hepatitis B virus reverse transcriptase initiates two distinct reactions: RNA packaging and DNA synthesis // J. Virol. — 1994. — V. 68. — № 9. — P. 5579–5587.
19. *Prassolov A., Hohenberg H., Kalinina T. et al.* New hepatitis B virus of cranes that has an unexpected broad host range // J. Virol. — 2003. — V. 77. — № 3. — P. 1964–1976.
20. *Rieger A., Nassal M.* Specific hepatitis B virus minus-strand DNA synthesis requires only the 5' encapsidation signal and the 3′-proximal direct repeat DR1 // J. Virol. — 1996. — V. 70. — № 1. — P. 585–589.
21. *Schaefer S.* Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes // World J. Gastroenterol. — 2007. — V. 13. — № 1. — P. 14–21.
22. *Seeger C., Maragos J.* Molecular analysis of the function of direct repeats and a polypurine tract for plus-strand DNA priming in Woodchuck hepatitis virus // J. Virol. — 1989. — V. 63. — № 5. — P. 1907–1915.
23. *Shizuma T., Hasegawa K., Ishikawa K. et al.* Molecular analysis of antigenicity and immunogenicity of a vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus // J. Gastroenterol. — 2003. — V. 38. — № 3. — P. 244–253.
24. *Testut P., Renard C.A., Terradillos O. et al.* A new hepadnavirus endemic in arctic ground squirrels in Alaska // J. Virol. — 1996. — V. 70. — № 7. — P. 4210–4219.
25. *Trinks J., Frías S., Frider B. et al.* Genotypes B and C hepatocellular carcinoma-associated hepatitis B virus pre-S mutants: their detection among F1b and A2 — but not F4 — isolates from Argentina // J. Viral. Hepat. — 2012. — V. 19. — № 11. — P. 823–828.
26. *Wang J.C., Dhason M.S., Zlotnick A.* Structural organization of pregenomic RNA and the carboxy-terminal domain of the capsid protein of hepatitis B virus // PLoS Pathog. — 2012. — V 8. — № 9. — P. e1002919.
27. *Wynne S.A., Crowther R.A., Leslie A.G.* The crystal structure of the human hepatitis B virus capsid // Mol. Cell. — 1999. — V. 3. — № 6. — P. 771–780.
28. *Zhou Y.M., Cao L., Li B. et al.* Expression of HBx protein in hepatitis B virus-infected intrahepatic cholangiocarcinoma // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. — 2012. — V. 11. — № 5. — P. 532–535.

1.2.1.3.6. Иридовирусы (*Iridoviridae*)

(*Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от др.-греч. ἰρίς — радужный, поскольку осадок иридовирусов после центрифугирования, а также эпителий инфицированных личинок насекомых переливаются цветами радуги. Это семейство состоит из 5 родов: *Chloriridovirus* (от др.-греч. χλόρος — зелёный, поскольку осадок от центрифугирования вирусов этого рода жёлто-зелёного оттенка); *Iridovirus* (номинативный род); *Lymphocystivirus* (от лат. *lympha* — жидкость и др.-греч. κύστις — пузырь, полость, так как в патогенезе представителей этого рода наиболее выражено появление крупных вирусосодержащих цистерн в цитоплазме инфицированных клеток — рис. 1.2.14, *A*); *Megalocytivirus* (от греч. μέλας — большой и κίτος — вместилище, поскольку внутриклеточные вирусосодержащие цистерны увеличивают размер клетки); *Ranavirus* (от лат. *rana* — лягушка, по названию прототипного вируса лягушек 3) [4, 10].

Chloriridovirus: радужный вирус беспозвоночных 3 (IIV-3 — invertebrate iridescent virus 3)[29] (прототипный).

Iridovirus: радужный вирус беспозвоночных 6 (IIV-6 — invertebrate iridescent virus 6)[30] (прототипный); радужный вирус *Anticarsia gemmatalis* (AGIV — *Anticarsia gemmatalis* iridescent virus); радужный вирус беспозвоночных {1, 2, 9, 16, 21, 22–24, 29–31} (IIV-{1, 2, 9, 16, 21, 22–24, 29–31} — invertebrate iridescent virus {1, 2, 9, 16, 21, 22–24, 29–31})[31].

Lymphocystivirus: вирус лимфоцистоза рыб 1 (LCDV-1 — lymphocystis disease virus 1)[32]

[29] IIV-3 включает в себя ранее самостоятельные радужный вирус комаров *Aedes taeniorhynchus* (AtIV — *Aedes taeniorhynchus* iridescent virus) и радужный вирус комаров (MoIV — mosquito iridescent virus).

[30] IIV-6 включает в себя ранее самостоятельный радужный вирус огнёвок-травянок (*Chilo* iridescent virus).

[31] IIV-1 включает в себя ранее самостоятельный радужный вирус долгоножек (TIV — *Tipula* iridescent virus); хрущиков (*Sericesthis* iridescent virus); IIV-9 — радужный вирус тонкопрядов (*Wiseana* iridescent virus); IIV-16 — радужный вирус хрущей (*Costelytra* zealandica iridescent virus); IIV-21 — радужный вирус люцерновых совок (*Heliothis* armigera iridescent virus); IIV-22 — радужный вирус мошек (*Simulium* sp. iridescent virus); IIV-23 — радужный вирус жуков-скарабеидов (*Heteronychus* arator iridescent virus); IIV-24 — радужный вирус пчёл (*Apis* iridescent virus); IIV-29 — радужный вирус большого мучного хрущака (*Tenebrio molitor* iridescent virus); IIV-30 — радужный вирус хлопковых совок (*Helicoverpa zea* iridescent virus); IIV-31 — радужный вирус изопод (*Isopod* iridescent virus).

[32] LCDV-1 включает в себя ранее самостоятельный вирус лимфоцистоза камбал (FLDV — Flounder lymphocystis disease virus).

(прототипный); вирус лимфоцистоза рыб 2 (LCDV-2 — lymphocystis disease virus 2); вирус лимфоцистоза морских окуней (LCDV-RF — lymphocystis disease rockfish virus).

Megalocytivirus: вирус инфекционного некроза селезёнки и почек рыб (ISKNV — infectious spleen and kidney necrosis virus) (прототипный); иридовирус аплохейлихтиса Нормана (*Aplocheilichthys normani*) (ALIV — African lampeye iridovirus); иридовирус карликовых гурами (DGIV — dwarf gourami iridovirus); иридовирус сонной болезни морских окуней (GSDIV — grouper sleepy disease iridovirus); иридовирус оранжево-пятнистых морских окуней (OSGIV — orange-spotted grouper iridovirus); иридовирус красных морских карасей (RSIV — red seabream iridovirus); иридовирус морских окуней (SBIV — seabass iridovirus); иридовирус пятнистых ножезубов (SKIV — spotted knifejaw iridovirus); иридовирус тайваньских морских окуней (TGIV — Taiwan grouper iridovirus); вирус покраснения тела белокрылого палтуса (TRBIV — turbot reddish body iridovirus) [11].

Ranavirus: вирус лягушек 3 (FV-3 — frog virus 3)[33] (прототипный); вирус тигровых амбистом (ATV — *Ambystoma tigrinum* virus); вирус Боле (BIV — Bohle iridovirus); вирус европейских сомов (ECV — European catfish virus); вирус эпизоотического некроза гематопоэтических клеток (EHNV — epizootic haematopoietic necrosis virus); иридовирус морских окуней (GIV — grouper iridovirus); иридовирус прудовых лягушек (REIV — *Rana esculenta* iridovirus); ранавирус Сенти-Купер (SCRV — Santee-Cooper ranavirus)[34]; иридовирус сингапурских морских окуней (SGIV — Singapore grouper iridovirus); иридовирус среднеазиатских черепах (ThIV — *Testudo horsfieldi* iridovirus).

Вирионы иридовирусов в большинстве своём лишены внешней липидной оболочки (см. рис. 1.2.14, *В–Д*), однако могут факультативно приобретать её при почковании (см. рис. 1.2.14, *Б*). Наличие внешней оболочки увеличивает инфекционность вирионов. Капсид имеет икосаэдрическую симметрию; характерный линейный размер — 120–200 нм (до 350 нм у представителей рода *Lymphocystivirus*); Mr = 1,05–2,75 ГДа; ρ_{CsCl} = 1,26–1,0 г/см^3; $s_{20,w}$ = 2020–4460 S. В составе капсида выявлены 36 белков с молярными массами в диапазоне 5–250 кДа. Внешняя поверхность капсида образована капсомерами, каждый из которых состоит из внутреннего и внешнего тримера главного капсидного белка MJCP (48–55 кДа). Морфология вириона представителей и аминокислотная последовательность MJCP близки к таковым вируса АЧС (*Asfarviridae*), хотя схемы репликации этих вирусов заметно различны (см. пар. 1.2.1.3.3). Капсомеры формируют субъединицы с осями симметрии 3-го порядка, которые объединяются в более крупные субъединицы с симметрией 5-го порядка (см. рис. 1.2.14, *Г*). Под внешним слоем капсомеров имеется внутренняя фосфолипидная мембрана (5–17% массы вирионы), элементы которой не являются клеточными компонентами и синтезируются вирусными ферментами *de novo*. Внутренняя мембрана содержит трансмембранные белки. По меньшей мере 6 белков связаны с вгДНК, но основным белковым компонентом нуклеоид является p12,5. Кроме того, вирион содержит ряд ферментов, кодируемых вирусным геномом: протеинкиназу, протеинфосфатазу, нуклеотидфосфогидролазу, рибонуклеазу, pH 5,0- и pH 7,5-дезоксирибонуклеазы [4, 10].

Геном иридовирусов представлен линейной дцДНК (140–303 тыс. н.о.), которая фланкирована уникальными для каждого вируса некодируемыми тандемными последовательностями. Возможно, IIV-1 содержит дополнительный фрагмент ДНК размером 10 800 п.н.о. Отличительной особенностью иридовирусов позвоночных (*Lymphocystivirus*, *Megalocytivirus*, *Ranavirus*) является высокий уровень метилирования геномной ДНК [2].

Все известные в настоящее время иридовирусы поражают пойкилотермных животных: насекомых (*Chloriridovirus*, *Iridovirus*), рыб (*Lymphocystivirus*, *Megalocytivirus*, *Ranavirus*), земноводных (*Ranavirus*) и пресмыкающихся (*Ranavirus*). Распространение вируса происхо-

[33] FV-3 включает ранее самостоятельный вирус тигровых лягушек (TFV — tiger frog virus).

[34] SCRV включает ранее самостоятельный вирус большеротого окуня (LMBV — largemouth bass virus).

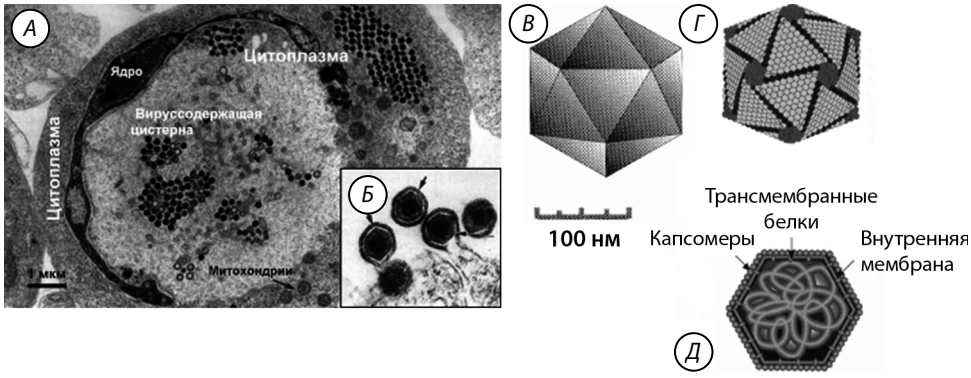


Рис. 1.2.14. Морфология вириона представителей *Iridoviridae* [10]:
А — ЭМ-фотография репродукции ECV (*Ranavirus*); *Б* — ЭМ-фотография почкующихся вирионов ECV (стрелочки указывают на внешнюю липидную мембрану); *В* — схематическое изображение вириона; *Г* — расположение субъединиц вириона (подробно см. в тексте); *Д* — структура вириона

дит контактным и капельно-воздушным путём, а также в жидкой фазе. Кроме того, иридовирусы беспозвоночных могут переноситься паразитическими изоподами (*Isopoda*) и нематодами (*Nematoda*) [6, 7, 9, 10, 12].

Проникновение иридовируса в клетку-мишень осуществляется либо путём эндоцитоза с последующим слиянием мембран вириона и эндосомы (для оболочечных вирионов), либо путём рецепторного эндоцитоза (для безоболочечных вирионов). Капсид вируса транспортируется в клеточное ядро. Число кодируемых иридовирусами генов варьирует — в среднем обнаружено более 100 ORF (от 93 у ATV до 211 у IIV-6) на обеих цепях dцДНК. Кроме того, были обнаружены несколько вирус-кодируемых малых интерферирующих РНК (минтРНК) [8, 12, 13].

Как и другие крупные ДНК-содержащие вирусы, иридовирусы кодируют практически полный набор ферментов, необходимых для репликации и транскрипции вгДНК, включая ДНК-полимеразу, РНК-полимеразу II, аналоги транскрипционных факторов и др. Высокий уровень метилирования вгДНК препятствует её активной транскрипции [2], однако содержащиеся в вирионе белковые факторы инициируют синтез клеточной РНК-полимеразой II ранних мРНК. К ранним белкам относится ДНК-зависимая ДНК-полимераза, которая осуществляет первый этап репликации в ядре инфицированной клетки: синтез копий генома, неполных с 5′-конца каждой цепи (поскольку сайты инициации репликации находятся не на самом краю 3′-конце). Неполные копии генома могут быть использованы либо для продолжения транскрипции ранних мРНК, либо транспортируются в цитоплазму, где происходит второй этап репликации: формирование из неполных копий генома протяжённых конкатемеров, из которых затем вирусные нуклеазы вырезают фрагмент, соответствующий вгДНК с полными фланкирующими последовательностями [5]. Цитоплазматический этап репликации иридовирусов нуждается в синтезе поздних белков и протекает в специализированных в т.н. «нуклеопротеиновых фабриках» (там же происходит и сборка вирионов), морфологически отличных от цитоплазмы интактных клеток [1, 3, 5,]. Таким образом, иридовирусы используют уникальную стратегию репликации, которая протекает и в ядре, и в цитоплазме инфицированной клетки [1]. Следует отметить, что стратегия формирования геномных конкатемеров свойственна представителям подсем. *Alphaherpesvirinae* (но у них конкатенация целиком протекает в ядре и является следствием циркуляризации линейного дцДНК-генома с последующей репликацией по механизму «катящегося кольца»), а также некоторым фагам — например, *Myoviridae* (см. пар. 1.2.1.1.1), *Siphoviridae* (см. пар. 1.2.1.1.3).

Литература

1. *Allender M.C., Fry M.M., Irizarry A.R. et al.* Intracytoplasmic inclusions in circulating leukocytes from an eastern box turtle (Terrapene carolina carolina) with iridoviral infection // J. Wildl. Dis. — 2006. — V. 42. — № 3. — P. 677–684.
2. *Cedar H.* DNA methylation and gene activity // Cell. — 1988. — V. 53. — P. 3–4.
3. *Chen L.M., Wang F., Song W. et al.* Temporal and differential gene expression of Singapore grouper iridovirus // J. Gen. Virol. — 2006. — V. 87. — Pt. 10. — P. 2907–2915.
4. *Chinchar V.G., Hyatt A., Miyazaki T. et al.* Family Iridoviridae: poor viral relations no longer // Curr. Top. Microbiol. Immunol. — 2009. — № 328. — P. 123–170.
5. *D'Costa S.M., Yao H., Bilimoria S.L.* Transcription and temporal cascade in Chilo iridescent virus infected cells // Arch. Virol. — 2001. — V. 146. — № 11. — P. 2165–2178.
6. *Delhon G., Tulman E.R., Afonso C.L. et al.* Genome of invertebrate iridescent virus type 3 (mosquito iridescent virus) // J. Virol. — 2006. — V. 80. — № 17. — P. 8439–8449.
7. *Hess R.T., Poinar G.O. Jr.* Iridoviruses infecting terrestrial isopods and nematodes // Curr. Top. Microbiol. Immunol. — 1985. — V. 116. — P. 49–76.
8. *Huang Y., Huang X., Liu H. et al.* Complete sequence determination of a novel reptile iridovirus isolated from soft-shelled turtle and evolutionary analysis of Iridoviridae // BMC Genomics. — 2009. — № 10. — P. e.224.
9. *Jancovich J.K., Bremont M., Touchman J.W. et al.* Evidence for multiple recent host shifts among the ranaviruses (family Iridoviridae) // J. Virol. — 2010. — № 84. — P. 2636–2647.
10. *Jancovich J.K., Chinchar V.G., Hyatt A. et al.* Family Iridoviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 1003–1020.
11. *Kurita J., Nakajima K.* Megalocytiviruses // Viruses. — 2012. — № 4. — P. 521–538.
12. *Song W.J., Qin Q.W., Qiu J. et al.* Functional genomics analysis of Singapore grouper iridovirus: complete sequence determination and proteomic analysis // J. Virol. — 2004. — V. 78. — № 22. — P. 12576–12590.
13. *Yan Y., Cui H., Jiang S. et al.* Identification of a novel marine fish virus, Singapore grouper iridovirus encoded microRNAs expressed in grouper cells by Solexa sequencing // PLoS One. — 2011. — V. 64. — № 4. — P. e.19148.

1.2.1.3.7. Мимивирусы (*Mimiviridae*)

(*Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства *Mimiviridae* происходит от англ. *bacterium-MIMIcking virus* — вирус, имитирующий бактерию, так как изначально мимивирусы были ошибочно приняты за легионеллаподобные грамположительные бактерии. *Mimiviridae* включает единственный номинативный род ***Mimivirus***: мимивирус *Acanthamoeba polyphaga* (ApMV — *Acanthamoeba polyphaga* mimivirus) (прототипный); чилийский мегавирус (McV — megavirus chilensis) [2].

Мимивирусы являются самыми крупными из известных вирусов, размер их вириона достигает 750 нм, что превышает размеры некоторых бактерий[35]; ρ_{CsCl} = 1,36 г/см^3; состоит из икосаэдрического нуклеокапсида (500 нм), который окружён мягкой «опушающей» оболочкой из фибрилл длиной 125–250 нм. Центральный ЭМ-плотный кор, содержащий вгДНК, по-видимому, окружён липидной оболочкой (≈ 4 нм) (рис. 1.2.15). Вирион *Mimiviridae* содержит свыше 130 белков, которые представляют собой полный комплект ферментов и факторов вирусного транскрипционного комплекса, ферменты и белки, связанные с репликацией и репарацией ДНК, комплекс белокмодифицирующих ферментов [1, 2, 5].

Геном мимивирусов состоит из линейной дцДНК (1 200 тыс. п.н.о.) с преобладанием А–Т-пар (75%). Мимивирусная гДНК лишена длинных инвертированных концевых повторов, характерных для крупных ДНК-содержащих вирусов. Обнаружены лишь два инвертированных повтора длиной 617 п.н.о. в позициях 22 515 и 11 80 529, при комплементарном соединении которых гДНК, по-видимому, принимает не кольцевую, а Q-образную форму с двумя «хвостами» длиной 259 п.н.о. и 22 500 п.н.о. соответственно. В геноме представителей *Mimiviridae* обнаружено более 900 ORF и 6 тРНК. Уникальной особенностью этого семейства является наличие у них генов ферментов, характерных только для клеточных организмов. К ним отно-

[35] Например, одна из наиболее мелких бактерий *Mycoplasma mycoides* не превышает 250 нм.

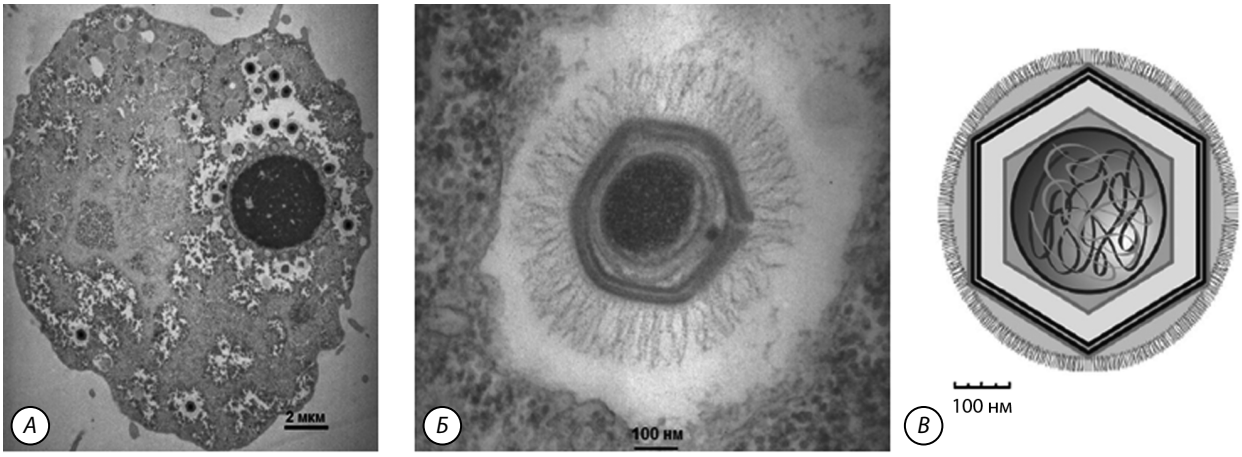


Рис. 1.2.15. Морфология вириона представителей *Mimiviridae* [2, 3]:
А — Acanthamoeba polyphaga, содержащая в своей цитоплазме «внутриклеточную фабрику» ApMV (*Mimivirus*) (тёмная округлая область диаметром ≈ 4 мкм) и сформированные вирионы; *Б* — ЭМ-фотография вириона ApMV (*Mimivirus*); *В* — схематическое изображение вириона

сятся ферменты трансляционного комплекса (аминоацил-тРНК-синтетазы Tyr-RS, Met-RS, Arg-RS и Cys-RS), аналоги эукариотических факторов инициации транскрипции (eIF4E, SU1/eIF1, eIF4A, eRF1), нуклеозиддифосфат киназа (NDK), тРНК-метилтрансфераза [5, 7].

Хозяевами мимивирусов являются амёбы рода *Acanthamoeba*, способные вызывать амёбиазы у млекопитающих, включая человека. Мимивирусы проникают в амёбы после их фагоцитирования последними. При этом крупные размеры необходимы мимивирусам для того, чтобы обеспечить возможность фагоцитирования, так как амёбы не фагоцитируют частицы менее 500 нм. После формирования фагосомы и активации лизосом происходит раскрытие капсида и высвобождение в цитоплазму вирусной ДНК. Высвобождение ДНК связано со слиянием внутрикапсидных липидных слоёв (см. рис. 1.2.15, *Б*) с мембраной эндоплазматической вакуоли. Репликация ДНК и сборка новых вирусных частиц происходит в цитоплазме в т.н. «вирусных фабриках» (см. рис. 1.2.15, *А*), которые становятся видны уже через 2–3 ч после заражения [6, 10].

Вопрос о возможной патогенности мимивирусов для людей остаётся открытым. С одной стороны, в ряде исследований антитела к мимивирусам были выявлены у незначительного числа пациентов с пневмонией, так же как и у здоровых доноров. Однако ни в одном случае у людей не было обнаружено вгДНК мимивирусов методом ПЦР [9]. С другой стороны, показано, что положительные серологические результаты могут быть обусловлены перекрестной реакцией с другими микроорганизмами [6].

С мимивирусами связано открытие вируса *Sputnik* (см. пар. 1.2.2.6.2), отнесённого к новой группе вирусов-саттелитов — вирофагов: в отличие от известных сателлитных вирусов, которым необходимы отдельные компоненты вируса-помощника, вирофаг *Sputnik* реплицируется полностью с использованием ферментативного аппарата мимивирусов; при этом более чем на 70% снижается продукция мимивирусных частиц [2, 4, 8].

Литература

1. *Claverie J.M.*, *Abergel C.* Mimivirus and its virophage // Ann. Rev. Genet. — 2009. — V. 43. — P. 49–66.
2. *Claverie J.M.*, *Abergel C.* Family Mimiviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 223–228.
3. *Colson P.*, *de Lamballerie X.*, *Fournous G. et al.* Reclassification of giant viruses composing a fourth domain of life in the new order Megavirales // Intervirology. — 2012. — V. 55. — № 5. — P. 321–332.

4. *La Scola B., Desnues C., Pagnier I. et al.* The virophage as a unique parasite of the giant mimivirus // Nature. — 2008. — V. 455. — P. 100–104.
5. *Legendre M., Audic S., Poirot O. et al.* mRNA deep sequencing reveals 75 new genes and a complex transcriptional landscape in Mimivirus // Genome Res. — 2010. — V. 20. — P. 664–674.
6. *Pelletier N., Raoult D., La Scola B.* Specific recognition of the major capsid protein of Acanthamoeba polyphaga mimivirus by sera of patients infected by Francisella tularensis // FEMS Microbiol. Lett. — 2009. — V. 297. — P. 117–123.
7. *Raoult D., Audic S., Robert C. et al.* The 1.2-megabase genome sequence of Mimivirus // Science. — 2004. — V. 306. — P. 1344–1350.
8. *Sun S., La Scola B., Bowman V.D. et al.* Structural Studies of the Sputnik Virophage // J. Virol. — 2010. — V. 84. — № 2. — P. 894–897.
9. *Vanspauwen M.J., Franssen F.M., Raoult D. et al.* Infections with mimivirus in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Respir. Med. — 2012. — V. 106. — № 12. — P. 1690–1694.
10. *Zauberman N., Mutsafi Y., Halevy D.B. et al.* Distinct DNA exit and packaging portals in the virus Acanthamoeba polyphaga mimivirus // PLoS Biol. — 2008. — V. 6. — P. e114.

1.2.1.3.8. Папилломавирусы (*Papillomaviridae*)

(*Львов Д.К., Маныкин А.А., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от лат. *papilla* — пузырь, пустула и др.-греч. ομα — опухоли, так как вирусы этого семейства способны вызывать злокачественное перерождение инфицированных клеток. Первые папилломавирусы были описаны R.E. Shope и E.W. Hurst (1933) как этиологические агенты инфекционных папилломатозов у диких серых американских кроликов.

Сем. *Papillomaviridae* включает 16 родов, названия которых образуются из букв др.-греч. алфавита {α..π} и названия семейства с таксономическим латинским окончанием *virus*. Классификация папилломавирусов долгое время осложнялась их неспособностью вызывать выраженный иммунный ответ, что не позволяло использовать серологические методы. Однако в начале текущего столетия, после широкого внедрения молекулярно-генетических методов, классификация сем. *Papillomaviridae* стала полностью базироваться на сравнительном анализе нуклеотидных последовательностей.

Alphapapillomavirus: папилломавирус человека 32 (HPV-32 — human papillomavirus 32) (прототипный); папилломавирус человека {2, 6, 7, 10, 11, 16, 18, 26, 34, 53, 54, 61, 71, can90} (HPV-{2, 6, 7, 10, 11, 16, 18, 26, 34, 53, 54, 61, 71, can90} — human papillomavirus {6, 7, 10, 16, 18, 26, 34, 53, 54, 61, 71, can90})[36]; папилломавирус макак-резусов 1 (RhPV-1 — *Rhesus* monkey papillomavirus 1).

Betapapillomavirus: папилломавирус человека 5 (HPV-5 — human papillomavirus 5) (прототипный); папилломавирус человека {8, 9, 49, can92, can96} (HPV-{8, 9, 49, can92, can96} — human papillomavirus {8, 9, 49, can92, can96}).

Gammapapillomavirus: папилломавирус человека 4 (HPV-4 — human papillomavirus 4) (прототипный); папилломавирус человека {48, 50, 60, 88} (HPV-{48, 50, 60, 88} — human papillomavirus {48, 50, 60, 88}).

Deltapapillomavirus: папилломавирус европейских лосей (EEPV — European elk papillomavirus) (прототипный); папилломавирус КРС 1 (BPV-1 — bovine papillomavirus 1); папилломавирус оленей (DEPV — deer papillomavirus); папилломавирус овец 1 (OvPV-1 — ovine papillomavirus 1).

Epsilonpapillomavirus: папилломавирус КРС 5 (BPV-5 — bovine papillomavirus 5) (прототипный).

Zetapapillomavirus: папилломавирус лошадей 1 (EcPV-1 — *Equus caballus* papillomavirus 1) (прототипный); папилломавирус лошадей 2 (EcPV-2 — *Equus caballus* papillomavirus 2).

Etapapillomavirus: папилломавирус зябликов (FcPV — *Fringilla coelebs* papillomavirus) (прототипный).

Thetapapillomavirus: папилломавирус попугаев-жако (PePV — *Psittacus erithacus timneh* papillomavirus) (прототипный).

Iotapapillomavirus: папилломавирус многососковых мышей (MnPV — *Mastomys natalensis* papillomavirus) (прототипный).

[36] HPV-10 включает ранее самостоятельные HPV-{3, 78, 94}.

Kappapapillomavirus: папилломавирус серых американских кроликов (CRPV — cottontail rabbit papillomavirus) (прототипный); папилломавирус ротоглотки кроликов (ROPV — rabbit oral papillomavirus).

Lambdapapillomavirus: папилломавирус ротоглотки собак 1 (COPV-1 — canine oral papillomavirus 1) (прототипный); папилломавирус кошек (FePV — feline papillomavirus).

Mupapillomavirus: папилломавирус человека 1 (HPV-1 — human papillomavirus 1) (прототипный); папилломавирус человека 63 (HPV-63 — human papillomavirus 63).

Nupapillomavirus: папилломавирус человека 41 (HPV-41 — human papillomavirus 41) (прототипный).

Xipapillomavirus: папилломавирус КРС 3 (BPV-3 — bovine papillomavirus 3) (прототипный).

Omikronpapillomavirus: папилломавирус аргентинских морских свиней (PsPV — *Phocoena spinipinnis* papillomavirus) (прототипный).

Pipapillomavirus: папилломавирус хомяков (HaOPV — hamster oral papillomavirus) (прототипный).

Вирион *Papillomaviridae* лишён липидной оболочки, представляет собой икосаэдрический капсид (T = 7), составленный из 72 капсомеров, образованных белками L1 (55–60 кДа) и L2 (50–53 кДа), который на ЭМ-фотографиях выглядит округлой частицей с морфологически выраженными пепломерами (рис. 1.2.16). Mr = 47 МДа; ρ_{CsCl} = 1,34–1,35 г/см^3; ρ_{Sac} = 1,20 г/см^3; $s_{20,w}$ = 300 S. Иногда встречаются вытянутые или даже филаментозные формы вирионов, содержащие несколько копий вгДНК. Важной особенностью структуры вириона является включение клеточных белков в её состав: клеточные гистоны H2a, H2b, H3, H4 совместно с вгДНК формируют нуклеоид-минихромосому. Папилломавирусы устойчивы к эфирам, кислотам и действию повышенных температур (не теряют инфекционности в течение 1 ч при 50 °C) [2, 18].

вгДНК представляет собой односегментную кольцевую дцДНК (6800–8400 н.о.; 10–13% массы вириона; содержание G–C-пар — 40–60%) [10, 11, 16].

Папилломавирусы распространены повсеместно, где обитают их потенциальные хозяева. Каждый отдельный представитель *Papillomaviridae* поражает, как правило, единственный вид хозяев или небольшую группу близкородственных видов. Клинически инфекция проявляется в виде мелких повреждений, пролиферации базального слоя клеток кожи или слизистых. Нередко папилломатоз ведёт к малигнизации и возникновению злокачественных опухолей анальной области, шейки матки и внешних половых органов, гортани

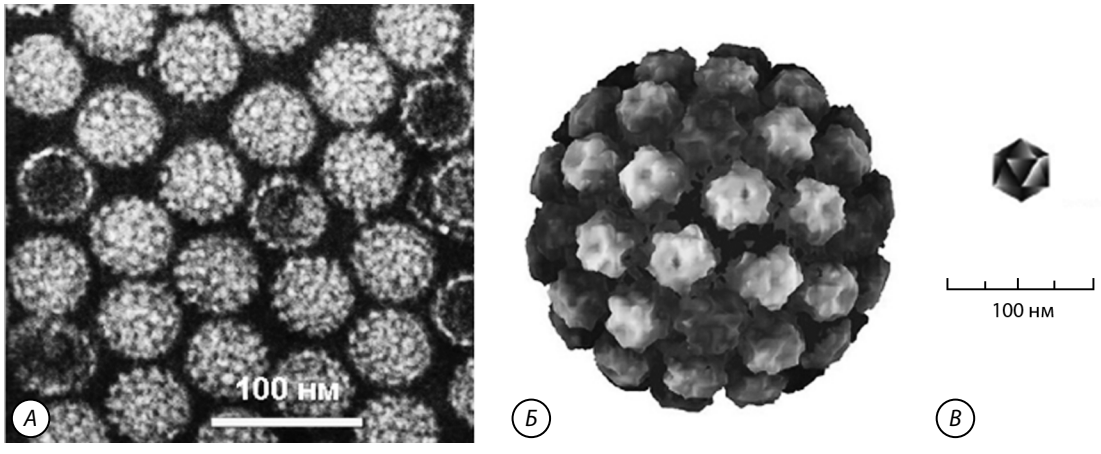


Рис. 1.2.16. Морфология вириона представителей *Papillomaviridae* [2, 18]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов HPV-1 (*Mupapillomavirus*); *Б* — трёхмерная реконструкция поверхности вириона; *В* — схематическое изображение вириона

и на коже (см. пар. 2.3.3.2). Вирус содержится в больших количествах в папилломатозных повреждениях и передаётся при тесном контакте (особенно в общественных местах — в банях, бассейнах, спортзалах), при половых (включая орально-генитальные) контактах [3, 8, 13].

Основные клетки-мишени вирусов сем. *Papillomaviridae* — базальные эпителиальные клетки. Репликация вируса происходит в клеточном ядре. До настоящего времени некоторые первичные этапы репликационного цикла вируса остаются недостаточно изученными. Транскрипция области ранних генов, трансляция ранних белков и начальная репликация вирусной ДНК осуществляется в базальных клетках и далее продолжается в инфицированных супрабазальных эпителиальных клетках. По мере дифференцировки эпителиальных клеток осуществляются завершающая стадия вирусной репликации, транскрипция поздней области вирусного генома, наработка капсидных белков, сборка вирионов, разрушение клеточного ядра и лизис инфицированной клетки, завершающиеся освобождением вируса [4, 6, 19].

Геном папилломавирусов кодирует 8–10 белков (7–73 кДа): L1 (55–60 кДа) и L2 (50–53 кДа) формируют вирусный капсид; E1 (67–73 кДа) и E2 (41–44 кДа) включены в репликацию вируса и внутригеномную регуляцию. Белки E5 (7–12 кДа), E6 (15–30 кДа) и E7 (10–14 кДа) участвуют в репликации клеточной ДНК. Белок E4 (10–26 кДа) выполняет более поздние функции и присоединяется к цитоскелетным структурам. Функции белков E3 и E8 пока изучены недостаточно. Большинство вирусных генов являются многофункциональными.

Вирионы, которые прикрепились к клеточным рецепторам, проникают в клетку, ДНК высвобождается и транспортируется в ядро, где в случае продуктивной инфекции транскрипция вирусного генома разделяется на раннюю (E) и позднюю (L) стадии. Транскрипция ранней и поздней кодирующих областей осуществляется с одной и той же цепи по часовой стрелке с точки P97. Первичные мРНК подвергаются сплайсингу. Эффективное использование кодирующей информации включает дифференциальный сплайсинг предшественников и перекрывание ORF. Ранние мРНК кодируют регуляторные белки, которые могут проявлять трансактивирующие свойства. Они включают белки, которые необходимы для репликации ДНК. Их экспрессия приводит к депрессии некоторых ферментов хозяйской клетки, а также может стимулировать синтез клеточной ДНК. Перед началом поздней стадии происходит инициация в ядре репликации вирусной гДНК. Трансляция поздних транскриптов даёт структурные белки, которые участвуют в сборке капсида. Посттрансляционные модификации некоторых ранних и поздних вирусных белков включают фосфорилирование, N-ацетилирование и АДФ-рибозилирование. Некоторые из вирусных белков имеют сигналы ядерной локализации, которые облегчают транспорт белков в ядро клетки, где осуществляется созревание вириона [1, 7].

Папилломавирусная гДНК папилломавируса может существовать в двух формах: в виде кольцевой молекулы (эписомы) или линейной молекулы, интегрированной в геном клетки. В случае эписомы происходит либо нормальная репродукция вируса и при этом нормальное считывание генов вируса, начиная с промотора P97, либо персистирующая эписома находится в «молчащем» (латентном) состоянии. При нормальном считывании генов на первом этапе идёт образование ранних белков E6, E7 и т.д., которые необходимы для начала репликации ДНК, а затем — синтез поздних белков: L1, L2, которые являются структурными. При нормальной репродукции вирусов временной интервал активности ранних генов короткий: транскрипция их быстро прекращается. В случае интегрирования вирусной гДНК в хромосому клетки-хозяина дцДНК должна перейти в линейную форму и, как правило, разрыв кольцевой молекулы происходит в области локализации генов E1-E2. Следствием такого разрыва является нарушение транскрипции генов E1–E5 и L1–L2; с другой стороны, гены E6 и E7 не задеты разрывом и их транскрипция не нарушена. Таким образом, сохраняется возможность транскрипции генов E6, E7 и накоп-

ление продукта этих генов в клетке. Как было показано в многочисленных исследованиях, именно избыточное содержание продуктов генов E6 и E7, которое не соответствует их уровню в норме при репродуктивной инфекции, является основной причиной иммортализации и трансформации эпителиальных клеток [9, 15, 17, 19].

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) классифицируют несколькими способами, например по локализации папилломавирусных инфекций (тропизму). Выделяют отдельную группу ВПЧ, ответственных за образование кожных бородавок. Типы ВПЧ, онкогенные по генитальному тракту (HPV-16 и HPV-18), хотя и принадлежат к одному роду *Alphapapillomavirus*, находятся на различных ветвях филогенетического древа: HPV-{18, 45, 59, 70, 39, 68, 54} группируются в одну группу, а HPV-{16, 33, 58, 67} образуют другую группу, при этом HPV-{31, 35, 52} близки к группе, примыкающей к HPV-16. Вирусы HPV-{6, 11}, ассоциирующиеся с папилломатозом генитального тракта и гортани, образуют отдельную ветвь вместе с аналогичными им HPV-{61, 11, 44, 55, 13}. HPV-{6, 11} и эволюционно очень близки, что не наблюдается в случае наиболее распространённых вирусов, ассоциированных с опухолями гениталий (HPV-16 и HPV-18). Некоторые супергруппы внутри сем. *Papillomaviridae* объединяют родственные папилломавирусы животных. Некоторые супергруппы включают родственные папилломавирусы животных и человека, что свидетельствует о двукратной инвазии папилломавирусов животных в человеческую популяцию [2, 3, 5, 11, 12].

Литература

1. *Bergant M.M., Ozbun M.A., Campos S.K. et al.* Human papillomavirus L2 facilitates viral escape from late endosomes via sorting nexin 17 // Traffic. — 2012. — V. 13. — № 3. — P. 455–467.
2. *Bernard H.-U., Burk R.D., deVilliers E.-M. et al.* Family Papillomaviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 235–248.
3. *Demers A.A., Shearer B., Severini A. et al.* Distribution of human papillomavirus types, cervical cancer screening history, and risk factors for infection in Manitoba // Chronic. Dis. Inj. Can. — 2012. — V. 32. — № 4. — P. 177–185.
4. *Florin L., Sapp M., Spoden G.A.* Host-cell factors involved in papillomavirus entry // Med. Microbiol. Immunol. — 2012.
5. *Frati E., Bianchi S., Colzani D. et al.* Genetic variability in the major capsid L1 protein of human papillomavirus type 16 (HPV-16) and 18 (HPV-18) // Infect. Genet. Evol. — 2011. — V. 11. — № 8. — P. 2119–2124.
6. *Herfs M., Yamamoto Y., Laury A. et al.* A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2012. — V. 109. — № 26. — P. 10516–10521.
7. *Johansson C., Somberg M., Li X. et al.* HPV-16 E2 contributes to induction of HPV-16 late gene expression by inhibiting early polyadenylation // EMBO J. — 2012. — V. 31. — № 14. — P. 3212–3227.
8. *Kojic E.M.* Human papillomavirus (HPV) and trichomonas: common, concerning, and challenging sexually transmitted infections // Med. Health. R. I. — 2012. — V. 95. — № 8. — P. 255–257.
9. *Leonard S.M., Wei W., Collins S.I. et al.* Oncogenic human papillomavirus imposes an instructive pattern of DNA methylation changes which parallel the natural history of cervical HPV infection in young women // Carcinogenesis. — 2012. — V. 33. — № 7. — P. 1286–1293.
10. *Li J., Cai H., Xu Z. et al.* Nine complete genome sequences of cutaneous human papillomavirus genotypes isolated from healthy skin of individuals living in rural He Nan province, China // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 21. — P. 11936.
11. *Lunardi M., Alfieri A.A., Otonel R.A. et al.* Genetic characterization of a novel bovine papillomavirus member of the Deltapapillomavirus genus // Vet. Microbiol. — 2013. — V. 162. — № 1. — P. 207–213.
12. *Rogers A., Waltke M., Angeletti P.C.* Evolutionary variation of papillomavirus E2 protein and E2 binding sites // Virol. J. — 2011. — V. 8. — P. 379.
13. *Rumbold A.R., Tan S.E., Condon J.R. et al.* Investigating a cluster of vulvar cancer in young women: a cross-sectional study of genital human papillomavirus prevalence // BMC Infect. Dis. — 2012. — V. 12. — № 1. — P. 243.
14. *Shope R.E., Hurst E.W.* Infectious papillomatosis of rabbits: with a note of histopathology // J. Exp. Med. — 1933. — V. 58. — № 5. — P. 607–624.
15. *Schmitz M., Driesch C., Beer-Grondke K. et al.* Loss of gene function as a consequence of human papilloma-

virus DNA integration // Int. J. Cancer. — 2012. — V. 131. — № 5. — P. 593–602.
16. *Yuan H., Luff J., Zhou D. et al.* Complete genome sequence of canine papillomavirus type 9 // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 10. — P. 5966.
17. *Zhang K., Li J.T., Li S.Y. et al.* Integration of human papillomavirus 18 DNA in esophageal carcinoma 109 cells // World J. Gastroenterol. — 2011. — V. 17. — № 37. — P. 4242–4246.
18. *Zhao Q., Modis Y., High K. et al.* Disassembly and reassembly of human papillomavirus virus-like particles produces more virion-like antibody reactivity // Virol. J. — 2012. — V. 9. — P. 52.
19. *Zur Hausen H.* Papillomaviruses causing cancer: evasion from host cell control in early events in carcinogenesis // J. Natl. Cancer Inst. — 2000. — V. 92. — P. 690–698.

1.2.1.3.9. Парвовирусы (*Parvoviridae*)

(*Алимбарова Л.М., Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства образовано от лат. *parvum* — крошечный, так как парвовирусы имеют небольшие размеры (особенно ДНК-содержащие вирусы). В 1973 г. Международный комитет по таксономии вирусов выделил парвовирусы в самостоятельное сем. *Parvoviridae*. В настоящее время в него входит более 50 вирусов, патогенных для млекопитающих, птиц и насекомых [5, 6].

Сем. *Parvoviridae* включает 2 подсемейства: *Parvovirinae* (номинативное) и *Densovirinae* (от лат. *densus* — компактный). Представители подсем. *Parvovirinae* поражают позвоночных животных и сгруппированы в 5 родов: *Parvovirus* (номинативный род), *Dependovirus* (от лат. *dependeo* — подвешивать), *Erythrovirus* (от др.-греч. ρυθρός — красный), *Amdovirus* (от англ. *Aleutian mink disease* — болезнь алеутских норок — нозология, связанная с прототипным вирусом) и *Bocavirus* (от лат. *bovine and canine virus* — вирус КРС и собак). В подсем. *Densovirinae* входят вирусы, поражающие насекомых разных видов, объединённые в 4 рода: *Densovirus* (номинативный), *Iteravirus* (от лат. *iterum* — повторный), *Brevidensovirus* (от лат. *brevis* — короткий), *Pefudensovirus* (от лат. *Periplaneta fuliginosa* densovirus — денсовирус дымчатых тараканов — прототипный представитель данного рода) [5, 6].

К роду ***Parvovirus*** относятся парвовирусы собаки (CPV — canine parvovirus), волка, лисицы, норки (MEV — mink enteritis parvovirus), домашней кошки (FPV — feline panleucopenia virus), степной кошки, бурого медведя, парвовирусы крупного рогатого скота, лошадей, свиней (PPV — porcine parvovirus), кроликов, грызунов (крыс, хомяков, мышей) и других позвоночных животных, а также парвовирусы птиц (кур, уток, гусей). Парвовирусы вызывают ряд контагиозных заболеваний, сопровождающихся панлейкопенией, гастроэнтеритом, миокардитом, гепатитом, нарушениями в репродуктивной функции, иммунной системе, высокой летальностью и представляющих серьёзную проблему для практической ветеринарии. Вирусы, относящиеся к данному роду, непатогенны для человека, исключение составляет, вероятно, парвовирус RA-1 (ревматоидассоциированный парвовирусоподобный агент). RA-1 был изолирован в 1984 г. от мышей, у которых он вызывал задержку в росте и развитии, деформацию скелета, хромоту, выпадение шерсти, блефарит. Вскоре RA-1 был выявлен у больных хроническим ревматоидным артритом, однако в настоящее время достаточных доказательств того, что RA-1 является возбудителем ревматоидного артрита у человек, не получено. Вирус RA-1 имеет сходные с другими вирусами рода *Parvovirus* морфологические и физико-химические характеристики, но отличается от последних по молекулярным свойствам.

К роду ***Erythrovirus*** относятся парвовирусы человека (парвовирус человека B19, вирусы V9, A6, LaLi, Au, Wi, K71) и обезьян (парвовирус обезьян (simian), парвовирус свинохвостых макак, парвовирус длиннохвостых макак, парвовирус макак-резусов) [5, 6]. Парвовирус, патогенный для человека, был описан Y. Cossart в 1974 г. в Лондоне и назван «сывороточным парвовирусоподобным вирусом B19» по порядковому номеру образца сыворотки крови здорового донора на панели B, из которой он и был изолирован [4]. В 1995 г. вирус классифицирован как «эритровирус» (вирус, реплицирующийся преимущественно в клетках-предшественниках эритроцитов) и переименован в вирус B19 (BB19). BB19 имеет большое сходство

с вирусами, относящимися к родам *Parvovirus* и *Dependovirus*, но отличается от них антигенными свойствами и клеточным тропизмом. По гомологии генома и клеточному тропизму B19 тесно связан с эритровирусами обезьян. B19 патогенен только для человека и является возбудителем ряда заболеваний, таких как инфекционная эритема у детей; артриты и артралгии у взрослых; транзиторный апластический криз (ТАК) у лиц с заболеваниями крови, сопровождающимися повышенным уровнем эритропоэза, и у больных с пониженным иммунитетом; хроническая гемолитическая анемия у лиц с нарушениями в иммунной системе, в том числе у пациентов с онкологическими заболеваниями, ВИЧ-инфекцией [3, 4, 7, 10]. У беременных B19 может привести к спонтанным абортам, развитию анемии и неиммунной водянки плода, гибели плода; у реципиентов органов и тканей B19 вызывает отторжение и нарушение функционирования трансплантата, миокардит, гепатит и другие осложнения (см. пар. 2.3.7).

В настоящее время в мире циркулирует 3 основных генотипа парвовируса человека [9]. B19, изолят A6 и, возможно, изоляты Au и Wi относятся к генотипу 1; изоляты LaLi и K71 принадлежат генотипу 2; изолят V9 является прототипным для генотипа 3. Установлено, что B19 и изоляты A6, Au, Wi близкородственны, различие нуклеотидных последовательностей геномов между ними не превышает 6%. Генотипы 2 и 3 имеют сходный с генотипом 1 уровень физико-химической стабильности, антигенной близости, механизм экспрессии генов и репликации ДНК, но отличаются аминокислотным составом протеинов капсида, патогенетическими свойствами, которые, в свою очередь, обусловлены различиями в промоторе P6. Согласно имеющимся данным, генотип 1 чаще выявляется у детей, а генотипы 2 и 3 — у пациентов более старшего возраста, у доноров плазмы крови, а также у лиц с патологией иммунной системы. Предполагают, что лица, инфицированные в детском возрасте генотипом 1, впоследствии (на фоне возрастного снижения иммунитета) могут быть реинфицированы генотипами 2 и 3. Медицинское значение генотипов 2 и 3 в инфекционной патологии человека до конца не изучено, но, вероятно, они могут вызывать симптомы, аналогичные тем, которые вызывает генотип 1.

Эритровирусы, циркулирующие у приматов, в естественных и экспериментальных условиях вызывают тяжёлую анемию только у обезьян.

К роду ***Amdovirus*** относится вирус алеутской болезни норок (AmdV), вызывающий у норок алеутской породы хроническое заболевание, характеризующееся плазмоцитозом, гиперглобулинемией, анемией, прогрессирующим истощением, высокой смертностью, а также причиняющее высокий экономический ущерб звероводческим хозяйствам. AmdV непатогенен для человека.

К роду ***Bocavirus*** относятся парвовирусы КРС (BPV — Bovine parvovirus), собак (MVC — Canine minute virus), свиней (PBoV — Porcine bocavirus), а также парвовирус человека (HBoV — Human bocavirus). HBoV изолирован в 2005 г. T. Allander и соавт. в Швеции от детей с респираторными заболеваниями неясной этиологии и является вторым парвовирусом, патогенным для человека [1, 2] (см. пар. 2.3.2.8). Сегодня известно два циркулирующих генотипа HBoV — ST1 и ST2 [2]. Вирус распространен в Швеции, Австралии, Японии, США. Заболевание регистрируется на уровне 3,0–5,6% в период с октября по май с пиком заболеваемости в весеннее время (с марта по май). Пути передачи вируса неизвестны. Бокавирусной инфекцией могут болеть люди любого возраста, но дети с периода новорождённости до года (63%) наиболее подвержены заражению. Мальчики (64%) болеют чаще девочек. У детей HBoV вызывает заболевания верхних и нижних дыхательных путей [1, 2].

BPV и MVC изучены недостаточно хорошо, но у молодых животных могут вызвать системную инфекцию, нарушение деятельности респираторного тракта, гастроэнтерит.

Род ***Dependovirus*** включает аденоассоциированные вирусы (adeno-associated virus — AAV) человека (8 серотипов: 1, 2, 3 (3B), 4, 5, 6, 7, 8), обезьян, собак, КРС, лошадей, овец, птиц. Прототипным вирусом рода является AAV человека 2-го типа. Передача AAV возможна воздушно-капельным, воздушно-пылевым, фекально-оральным, контактным путями;

вертикальная трансмиссия описана у птиц. Для AAV характерно широкое распространение среди здоровых индивидуумов, не сопровождающееся клинически выраженными признаками заболевания. Более 90% взрослых являются серопозитивными. Предполагают, что наличие AAV в семенной жидкости может привести к бесплодию у мужчин, однако достоверных доказательств этиологической роли вирусов в возникновении бесплодия не получено. AAV обладают способностью легко интегрировать в геном хозяина, ингибировать литическую репликацию и онкогенность вируса-помощника [3].

Денсовирусы могут вызвать гибель нескольких видов насекомых, вместе с тем не являются патогенными для человека.

Для парвовирусов характерен узкий спектр патогенности, исключение составляют парвовирусы плотоядных и птиц.

В зависимости от особенностей цикла репликации — с участием вируса-помощника или нет — все парвовирусы подразделяют на две группы: 1) автономные парвовирусы; 2) зависимые парвовирусы [3]. Автономные вирусы, относящиеся к родам *Parvovirus*, *Erythrovirus*, *Densovirus*, *Iteravirus*, *Brevidensovirus* и *Pefudensovirus*, реплицируются в клетках без участия вируса-помощника и зависят от соответствующих систем клетки-хозяина. Зависимые вирусы, входящие в род *Dependovirus*, реплицируются только в изменённых клетках, в присутствии вирусов-помощников, которыми могут быть аденовирусы. В присутствии аденовирусов образуются полные инфекционные частицы парвовирусов. Герпесвирусы также способны выполнять некоторые из необходимых функций вируса-помощника, однако полные инфекционные частицы в этом случае не образуются.

Вирионы парвовирусов (рис. 1.2.17) представляют собой безоболочечные изометрические частицы (18–26 нм); Mr = 5,5–6,2 МДа; $s_{20,w}$ = 109–122 S; ρ_{CsCl} = 1,38–1,45 г/см^3. Парвовирусы обладают высокой устойчивостью к воздействию факторов окружающей среды: к действию органических растворителей (хлороформу, эфиру, желчи, трипсину, спирту); изменению pH среды; физическим методам инактивации. Вирусы сохраняют инфекционную активность после нагревания до 56 °C в течение 1 ч; подкисления до pH 3; воздействия формалином в концентрации 0,1%. Вирусы чувствительны к кипячению и ограниченному числу обычных дезинфектантов (гипохлорида, глютаральдегида, формальдегида, В-пропиолактона,

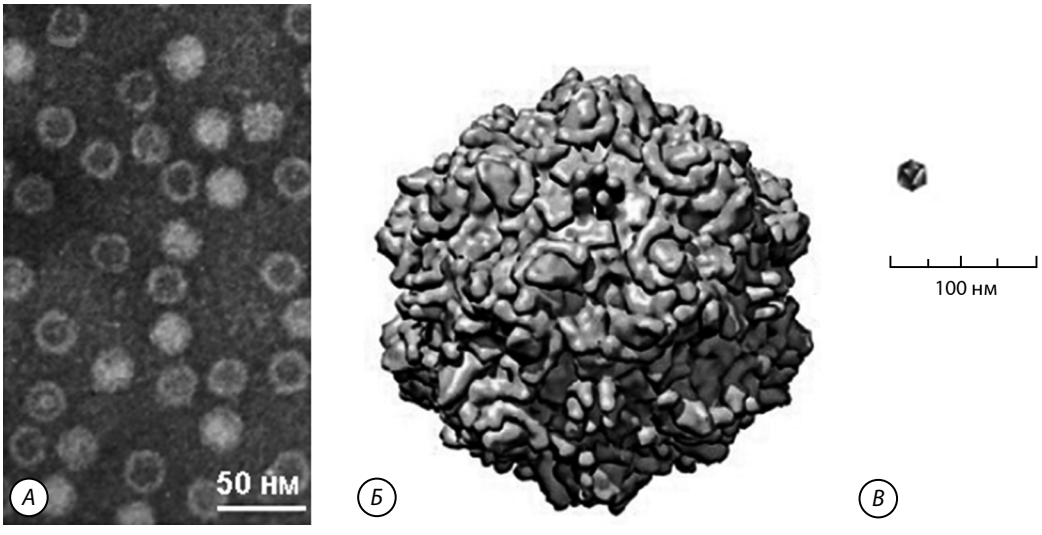


Рис. 1.2.17. Морфология вириона представителей *Parvoviridae* [8]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов; *Б* — трёхмерная реконструкция вириона; *В* — схематическое изображение вириона

щёлочи и др.). Кипячение инактивирует парвовирусы моментально. В 0,5% растворе формалина, едкого натра или едкого калия вирусы погибают в течение суток.

Капсид парвовирусов имеет икосаэдрическую симметрию и состоит из 60 симметрично расположенных капсомеров. Капсид вирусов из подсемейства *Parvovirinae* содержит 2 (B19), 3 (CPV, AAV) или 4 структурных протеина (VP1-4), а у вирусов, входящих в подсемейство *Densovirinae*, имеется 5 типов капсомеров. Белки капсида составляют 60–80% массы вириона. Молекулярная масса VP1 (самого большого из них) составляет около 83,0–96,0 кДа; VP2 — 58,0–85,0 кДа; VP3 — 61,0–75,0 кДа; VP4 — 49,0–52,0 кДа. Геном представлен оцДНК. Капсидные протеины у различных видов парвовирусов различаются в структурном и антигенном плане, но имеют сходные функциональные свойства. Рассмотрим структурные протеины на примере протеинов B19. Капсид B19 состоит из 2 структурных белков — VP1 и VP2. Протеин VP1 (83,0 кДа; 781 а.о.) является минорным протеином: на его долю в вирионе приходится около 4,0% белка. N-терминальный конец VP1 локализован вне вириона и содержит несколько консервативных участков, обеспечивающих транспорт и локализацию капсида в ядре инфицированной клетки. Предполагается, что N-терминальный участок VP1 (кроме *Amdovirus* и *Brevidensovirus*) способен функционировать как фосфолипаза А2, обеспечивая выход капсидов из эндосом инфицированной клетки. N-терминальный участок VP1 не принимает участия в сборке капсида, но необходим для проявления инфекционности. В N-терминальном конце VP1 находятся сайты, обеспечивающие связывание с антителами. Распознаваемый В- и Т-лимфоцитами эпитоп VP1 является индуктором вируснейтрализующих антител.

У B19 мажорным протеином капсида является VP2 (58,0 кДа): на его долю приходится около 96% массы протеинов вириона. VP2 содержит 554 а.о. и по составу соответствует протеину VP1 с той разницей, что в его молекуле отсутствует N-концевой фрагмент размером в 227 а.о. Белок VP2, имеющий вторичную структуру в виде «бочонка» с восемью антипараллельными β-слоями, состоящими из двух β-листов, располагается относительно осей икосаэдрической симметрии. Центральный структурный мотив VP2 имеет ту же топологию, что и у многих других икосаэдрических вирусов. Капсид стабилизируется сцеплением соседних молекул VP2. Белок VP2 образует около $^2/_3$ структуры вириона, большую часть внутренней поверхности капсида и является основным структурным компонентом капсомеров. На поверхности вирионов имеются щелееобразное (каньон) и более широкое (впадина) углубления, а также шипы, образованные различными фрагментами протеина VP2. Каньоны располагаются вокруг осей симметрии 5-го порядка, впадины — по осям симметрии 2-го порядка. Шипы расположены по осям симметрии 3-го порядка и придают поверхности вириона (при электронной микроскопии) шероховатый вид. Шипы у B19 короткие и практически не выступают над поверхностью вириона в отличие от шипов у FPV или AAV.

Хотя большая часть С-концевых остатков VP2 находится на поверхности вириона, последние 4 аминокислоты располагаются в пределах белковой оболочки, близко к внутренней поверхности капсида. Большая часть из 554 остатков N-терминальных концов протеина VP2 находится внутри капсида, за исключением его 18 N-терминальных а.о., которые своими 13 а.о. выходят на поверхность капсида. На N-терминальном участке молекулы VP2 сконцентрирована значительная часть эпитопов, распознающихся вируснейтрализующими антителами.

VP2 обеспечивает сборку вирионов, инициирует развитие инфекции в клетках-хозяина.VP2 может быть патогенетическим звеном в развитии артритов и артралгии, так как индуцирует образование кросс-реактивных аутоантител против кератина, коллагена, кардиолипина человека, а также антифосфолипидных антител.

Парвовирусы содержат 1 (B19), 2 (CPV-2, AAV), 3 или 4 (MVM) неструктурных белка (NS; 25–77 кДа), которые хотя и не входят в состав вириона, но обеспечивают процесс его образования. У B19 один неструктурный фос-

форилированный белок NS1 (77 кДа). На обоих концах молекулы NS1 имеются консервативные последовательности, способные связываться с нуклеотидами и определяющие его биологическую активность. NS1 играет ключевую роль в репликации вирусного генома, контролируя транскрипцию капсидных белков через вирусный промотор P6 и по меньшей мере один (три) клеточный фактор транскрипции (Sp1–3). NS1 обладает способностью связываться специфичными сайтами с ДНК и образовывать гомоолигомеры; может функционировать как АТФаза, хеликаза, сайт-специфическая нуклеаза. NS1 участвует в сборке капсида, а также обеспечивает выход собранных вирионов из ядра; обладает цитотоксическим действием и инициирует механизм апоптоза в инфицированной клетке; инициирует механизм онкосупрессии, регулируя экспрессию генов клетки-хозяина посредством ацетилирования гистона.

Все вирусы, входящие в сем. *Parvoviridae*, имеют уникальный геном, представленный линейной, инфекционной оцДНК (4–6 тыс. н.о.) [3, 8, 10]. Небольшой размер генома предполагает наличие низкого кодирующего потенциала, позволяющего парвовирусам репродуцироваться только в активно делящихся клетках. На обоих концах ДНК имеются инвертированные последовательности длиной 115–600 н.о., содержащие сайты прикрепления неструктурного протеина NS1. Инвертированные последовательности способны образовывать вторичные структуры в виде двух спиральных шпилек, стабилизированные водородными связями и резистентные к нуклеазе S1, в которых находятся стартовые сайты для репликации. Различают левую (3') и правую (5') шпилечные структуры. У большинства представителей рода *Parvovirus* вирионы содержат только оцДНК$^-$ (мелкий вирус мышей — MVM), вирионы вируса крыс (RV) — только оцДНК$^+$. В вирионах эритровирусов (B19) содержатся либо оцДНК$^-$, либо оцДНК$^+$, каждая из которых с равной частотой включается в разные вирионы. У BPV цепочки ДНК разных полярностей включаются в вирионы с неодинаковой частотой. Позитивная и негативная цепочки ДНК комплементарны друг другу и *in vitro* могут образовывать двуспиральные молекулы.

Геном большинства парвовирусов (*Parvovirinae*, *Iteravirus* и *Brevidensovirus*) содержит 2 ORF: левостороннюю (rep), кодирующую неструктурные протеины (NS1-4), и правостороннюю (cap), кодирующую капсидные структурные протеины (VP1-5).

В составе генома B19 обнаружено 4 ORF: левосторонняя (кодирующая неструктурный белок NS1), правосторонняя (кодирующая два структурных протеина — VP1 и VP2), а также 2 ORF (кодирующие несколько белков, функция которых не установлена). ORF, расположенная в средней части генома, кодирует белок массой 7,5 кДа, а другая ORF, расположенная в конце правой части генома (представленная небольшими РНК из 500–600 н.о.), кодирует по крайней мере два белка массой 11 кДа.

Геном HBoV (5 217 н.о.) содержит 3 ORF, кодирующие неструктурный протеин NS1, протеин NP-1 (функция которого не установлена), а также структурные капсидные протеины вириона VP1 и VP2.

Геном AAV содержит 2 ORF: левую, кодирующую неструктурные белки (NS78, 68, 52, 40), ответственные за контроль вирусной репликации, экспрессию структурных генов, а также интеграцию в геном клетки-хозяина; и правостороннюю, кодирующую структурные протеины (VP1, 2, 3). Три вирусных промотора (P5, P19, P40) инициируют образование семи мРНК. Хотя AAV и не способны реплицироваться в отсутствие вируса-помощника, в настоящее время показано, что автономная репликация AAV возможна при обработке их некоторыми химическими агентами, которые либо изменяют окружение клетки, либо создают благоприятные условия для репликации вируса.

Цикл репродукции парвовирусов предусматривает: проникновение вируса в клетку и связывание с рецепторами клеток хозяина; превращение вирусного генома в дцДНК под действием клеточных ферментов; транскрипцию неструктурных регуляторных протеинов и повторяющиеся циклы репликации вирусной оцДНК; транскрипцию структурных протеинов под контролем неструктурных протеинов вируса; обособление вирусной геномной оцДНК;

сборку и упаковку вирионов; лизис клетки и высвобождение вирионов [3].

Парвовирусы тропны к быстро делящимся клеткам (костного мозга, селезёнки, кишечника, тканей плодов), находящимся в S-фазе клеточного цикла, т.е. в фазе синтеза ДНК, когда в клетках имеются ДНК-полимеразы, необходимые для репликации вируса. Эритровирус B19 тропен прежде всего к клеткам-предшественникам эритроцитов в костном мозге и селезёнке [3, 4]. К числу клеток-мишеней B19 относятся также другие молодые клетки, не являющиеся пермиссивными для их репликации, в частности эндотелиальные клетки, клетки плаценты, миокарда, печени, лёгких, почек, синовиальных оболочек и др. B19 не инфицирует мегакариоциты *in vivo*, но в опытах *in vitro* было показано цитотоксическое действие вирусных протеинов на мегакариоциты [4]. B19 проникает внутрь клеток через трансферриновые рецепторы клеток и, возможно, другие, пока не идентифицированные рецепторы плазмалеммы. Клеточным рецептором для B19 является P-антиген (P-антиген эритроцитов, B19-рецептор). P-антиген представляет собой нейтральный гликосфинголипид, экспрессирующийся клетками-предшественниками эритроцитов, а также другими непермиссивными клетками. После рецепторопосредованной адсорбции на поверхности клеток-мишеней вирионы B19, прикрепившиеся к плазмалемме, проникают внутрь клеток посредством эндоцитоза. После слияния вирусной мембраны с мембраной эндосом вирусные частицы проникают внутрь эндосомы, в кислой среде которых они претерпевают конформационные изменения, обеспечивающие выход вирионов в цитоплазму клетки. Процесс высвобождения вирионов из эндосом наиболее интенсивно протекает при 37 °C, а при 18 °C он прекращается. Оказавшись в цитоплазме, вирионы мигрируют в ядро, в которое они проникают через 2–6 ч после заражения. При преодолении мембраны ядра вирусные частицы не испытывают особых затруднений, так как их размер соответствует величине пор мембраны последнего. В ядре вирусная ДНК освобождается от капсида, а структурные белки и их фрагменты инициируют экспрессию вирусных генов.

Механизм репликации генома един для всех парвовирусов. Для репликации парвовирусы используют ДНК-синтезирующий аппарат клетки-хозяина. Репликация происходит в ядре клетки и по своему механизму напоминает репликацию аденовирусов. Репликация начинается с преобразования левой (3′) и правой (5′) концевых последовательностей вирионной ДНК в шпилечные структуры. Затем к специфическому сайту левой шпильки присоединяются неструктурный белок NS1, клеточный белок нуклеолин и клеточная ДНК-полимераза, образуя стартовый комплекс, под контролем которого синтезируется комплементарная цепочка вирусной ДНК. Синтезированная цепь ДНК ковалентно связывается с 5′-концевым нуклеотидом правой шпильки родительской цепочки ДНК с помощью клеточной лигазы. В результате формируется двуцепочечная мономерная репликативная форма (МРФ). Необходимым условием продолжения репликации является экспрессия гена неструктурного белка NS1. Вновь синтезированный NS1 присоединяется к специфическому сайту в области правой шпильки комплементарной цепочки ДНК и вносит одноцепочечный разрыв. Образовавшийся свободный 3′-гидроксильный конец используется для синтеза комплементарного участка правой шпильки. На следующем этапе репликации происходит восстанавление шпилечных структур в правой части генома, образование структуры «кроличьих ушей», которые образованы последовательностями родительской правой шпильки и синтезированной на предыдущем этапе её комплементарной цепи со свободным 3′-гидроксилом, который используется для продолжения репликативного синтеза в сторону левой шпильки. Результатом этого синтеза является образование промежуточных репликативных форм, двухсторонних димеров, содержащих 2 полных генома парвовируса и 2 их комплементарные цепи, 3′-концы которых могут образовывать шпильки для инициации синтеза ДНК.

Транскрипция парвовирусов происходит в ядре клетки с участием клеточной РНК-полимеразы [3, 8]. В отличие от многих других вирусов парвовирусы не ингибируют клеточ-

ные синтезы. Для синтеза вирусных полиаденилированных мРНК используется двуцепочечная ДНК, при этом в качестве матрицы выступает цепочка ДНК негативной полярности. Все транскрипты полиаденилированы и имеют кэпы. Вирусные мРНК подвергаются сплайсингу. Транскрипция мРНК у парвовирусов регулируется одним (*Erythrovirus*), двумя (*Parvovirus* (CPV-2), *Densovirus*, *Brevidensovirus*) или тремя (AAV) видами промоторов. Инициацию транскрипции осуществляет неструктурный белок NS1.

Эритровирусы для инициации транскрипции используют один функционально-активный промотор P6, располагающийся в левой стороне генома. Промотор P6 обеспечивает специфичность вируса к определённым типам клеток, а также процесс взаимодействия протеина NS1 с клеточными факторами Sp1-3, которые, в свою очередь, могут регулировать активность промотора в зависимости от типа клеток. P6 инициирует образование девяти мРНК, три из которых оканчиваются в середине генома, и использует располагающийся в данной области необычный сигнал полиаденилирования (ATTAAA или AATAAC), а другие шесть оканчиваются в правой стороне генома и используют располагающийся здесь сайт полиаденилирования. Имеются предположения, что транскрипты регулируются не силой промотора, а сплайсингом и сигналом терминации полиаденилирования [8].

Образование зрелых вирусных частиц включает в себя сборку нуклеокапсида**.** Сборка вирионов происходит под контролем неструктурного протеина NS1 в ядре клетки-хозяина, из которого они мигрируют в цитоплазму и выходят во внеклеточное пространство в результате лизиса инфицированной клетки.

Актуальность изучения парвовирусов в настоящее время растет, поскольку, обладая уникальным геномом и высокой стабильностью, они представляют большую опасность как контаминанты первичных и перевиваемых клеточных культур, вирусных препаратов, вакцинных препаратов и препаратов крови. Интерес к парвовирусам обусловлен также возможностью их использования в качестве модели для исследования эволюции вирусов, процесса репликации оцДНК, дезинфектантов, а в случае AAV — для разработки новых методов терапии наследственных и онкологических заболеваний.

Литература

1. *Ермолович М.А., Сейко Г.В., Самойлович Е.О. и др.* Молекулярная эпидемиология парвовирусной инфекции в Республике Белаусь // Вопр. вирусол. — 2010. — № 2. — С. 26–31.
2. *Beersma M.F.C., Claas E.C.J., Sopaheluakan T. et al.* Parvovirus B19 viral loads in relation to VP1 and VP2 antibody responses in diagnostic blood samples // J. Clin. Virol. — 2005. — V. 34. — P. 71–75.
3. *Benjamin L.A., Lewthwaite P., Vasanthapuram R. et al.* Human Parvovirus 4 as potential cause of encephalitis in children, India // Emerg. Infect. Dis. — 2001. — V. 17. — № 8. — P. 1484–1487.
4. *Broliden K., Tolfvenstam T., Norbeck O.* Clinical aspects of parvovirus B19 infection // J. Internal. Med. — 2006. — V. 260. — P. 285–304.
5. *Biagini Ph., Dussol B., Toninssi M. et al.* Human Parvovirus 4 kidney transplant patients, France // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 11. — P. 1811–1812.
6. *Brown K.E.* The genus Erythrovirus // In: Parvoviruses / J.R. Kerr, S.F. Cotmore, M.E. Blom et al. — London: Hodder. Arnold, 2006. — P. 25–45.
7. *Cassinott P., Siegl G.* Quantitative evidence for persistence of human parvovirus B19 DNA in an immunocompetent individual // Europ. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2000. — V. 19. — P. 886–887.
8. *Feldman D.M., Timms D., Borgidda A.F.* Toxoplasmosis, parvovirus and cytomegalovirus in pregnancy // Clin. Lab. Med. — 2010. — V. 30. — № 3. — P. 709–720.
9. *Fryer J.F., Delwart E., Hecht F.M. et al.* Parvoviruses Par 4/5 in hepatitis C-infected persons // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — P. 175–176.
10. *Gaggero A., Rivera J., Calquin E. et al.* Seroprevalencia de anticuerpos IgG contra Parvovirus B19 en donates de sangre de hospitals de Santiago, Chile // Rev. Med. Chile. — 2007. — V. 135. — P. 443–448.
11. *Giorgo E., De Oronzo M., Iozza I. et al.* Parvovirus B19 during pregnancy: a review // J. Prenatal. Med. — 2010. — V. 4. — № 4. — P. 63–66.
12. *Heegaard E.D., Brown K.E.* Human parvovirus B19 // Clinical. Microbial. Reviews. — 2002. — V. 15. — № 3. — P. 485–505.
13. *Jones M.S., Kapoor A., Lukashov V.V. et al.* New DNA viruses identified in patients with acute viral syndrome // J. Viral. — 2005. — V. 79. — P. 8230–8236.
14. *Kamlesh Y., Pallav G., Manjula M.* Seizure and hepatosplenomegaly — rare manifestation of parvovirus B–19: a case report and review of the literature // J. Tropical Med. — 2011. — P. 287–289.

15. *Kishore J.* And Sen M. Parvovirus B19-induced thrombocytopenia and anemia in a child with fatal fulminant hepatic failure coinfected with hepatitis A and E viruses // J. of Tropical Pediatrics. — 2009. — V. 55. — № 5. — P. 335–337.
16. *Koppelman M.H., Cuypers H.T., Emrich T. et al.* Quantitative real–time detection of parvovirus B19 DNA in plasma // Transfusion. — 2004. — V. 44. — P. 97–103.
17. *Lavoie M., Sharp C.P., Pepin J. et al.* Human Parvovirus 4 infection, Comeroon // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 4. — P. 680–683.
18. *Lau S.K., Woop C., Tse H. et al.* Identification of novel porcine and bovine Parvoviruses related to human Parvovirus 4 // J. Gen. Viral. — 2008. — V. 89. — P. 1840–1848.
19. *Levy R.,Weissman A., Blomberg G. et al.* Infection by parvovirus B19 during pregnancy: a review // Obstet. Gynecol. Survey. — 1997. — V. 52. — P. 254–259.
20. *Lu J., Zhi N., Wong S. et al.* Activation of synoviocytes by the secreted phospholipase A2 motif in the VP1-unique region of parvovirus B19 minor capsid protein // J. Infect. Dis. — 2006. — V. 193. — P. 582–590.
21. *Manucata Y., Saito-Ito T., Kumura-Ishii K. et al.* Ku80 — autoantigen as a cellular coreceptor for human parvovirus B19 infection // Blood. — 2005. — V. 106. — P. 3449–3456.
22. *Martinez G. end Elgueta A.* Manifestaciones purpuricas atipicas por parvovirus B19 en dos miembros de una familia. Caso clinico // Rev. Med. Chile. — 2008. — V. 136. — P. 620–623.
23. *Nguyen Q.T., Sifer C, Schneider V. et al.* Novel human erytovirus associated with transient aplastic anemia // J. Clin. Microbiol. — 1999. — V. 37. — P. 2483–2487.
24. *Public* health laboratory service working party on fifth disease. Prospective study of human parvovirus infection in pregnancy // Brit. Med. J. — 1990. — V. 300. — P. 1166–1170.
25. *Paning M., Kobbe R., Vollbach S. et al.* Novel human Parvovirus 4 genotype 3 in infants, Ghana // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 7. — P. 1143–1146.
26. *Salvatori L., Lavorino C., Giglio A. et al.* Seroprevalence of anti-human parvovirus B 19 antibodies in patients attending a centre for sexually transmitted diseases // New Microbiol. J. — 1999. — V. 22. — № 3. — P. 181–186.
27. *Schneider B., Fryez J.F., Reber U. et al.* Persistence of novel human Parvovirus PARV 4 in liver tissue of adults // J. Med. Virol. — 2008. — V. 80. — P. 345–351.
28. *Sharp C.P., Vermeulen M., Nebie Y. et al.* Epidemiology of human Parvovirus 4 infection in Sub-Sahaan Africa // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 10. — P. 1605–1607.
29. *Touinssi M., Brisbarre N., Picard Ch. et al.* Parvovirus 4 in blood donors, France // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 1. — P. 165–166.
30. *Vallerini D., Barozzi P., Quadrelli C. et al.* Parvoviruses in blood and transplant patients // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — P. 185–186.
31. *Watanabe D., Taniguchi T., Otani N. et al.* Immune reconstitution to parvovirus B19 and resolution of anemia in a patient treated with higly active antiretroviral therapy // J. of infection. and chemotherap. — 2011. — V. 17. — № 2. — P. 283–287.
32. *Yong N.S., Brown K.E.* Parvovirus B19 // New Engl. J. Med. — 2004. — V. 350. — P. 586–597.
33. *Zaaijer H.L., Koppelman M.H., Farrington C.P.* Parvovirus B19 viraemia in Dutch blood donor // Epidemiol. Infect. — 2004. — V. 132. — P. 1161–1166.

1.2.1.3.10. Поксвирусы (*Poxviridae*)

(*Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю.*)

Семейство *Poxviridae* (от англ. *pox* — пустула, «оспина») включает два подсемейства: *Chordopoxvirinae* (от др.-греч. χόρδε — струна, хорда) и *Entomopoxvirinae* (от др.-греч. ἔντομον — насекомое) (рис. 1.2.18). Подсем. *Chordopoxvirinae* (осповирусы позвоночных) состоит из 9 родов: *Avipoxvirus* (от лат. *avis* — птица); *Capripoxvirus* (от лат. *caper* — коза); *Cervidpoxvirus* (от лат. *Cervidae* — оленьи), *Leporipoxvirus* (от лат. *lepus* — заяц); *Molluscipoxvirus* (от лат. *molluscum* — улитка, моллюск, на которых внешне похоже поражение кожи при заражении представителями этого рода); *Orthopoxvirus* (от др.-греч. ορθός — правильный и названия семейства), *Parapoxvirus* (от др.-греч. παρα — несовпадающий); *Suipoxvirus* (от лат. *sus* — свинья); *Yatapoxvirus* (по названию типичных вирусов Яба и Тана). Подсем. *Entomopoxvirinae* (осповирусы беспозвоночных) состоит из 3 родов: *Alphaentomopoxvirus*, *Betaentomopoxvirus* и *Gammaentomopoxvirus* [7, 22] (см. рис. 1.2.18).

Alphaentomopoxvirus (поксвирусы жесткокрылых насекомых *Coleoptera*) включает энтомопоксвирусы MMEV (*Melolontha melolontha* entomopoxvirus) (прототипный), ACEV (*Anomala cuprea* entomopoxvirus), ATEV (*Aphodius tasmaniae* entomopoxvirus), DAEV (*Dermolepida albohirtum* entomopoxvirus), DBEV (*Demodema boranensis* entomopoxvirus), FSEV (*Figulus subleavis* entomopoxvirus), GSEV (*Geotrupes sylvaticus*

entomopoxvirus). ***Avipoxvirus*** включает вирусы оспы птиц (FWPV — Fowlpox virus) (прототипный), канареек (CNPV — Canarypox virus), ворон (CRPV — Crowpox virus), юнко[37] (JNPV — Juncopox virus), майн (MYPV — Mynahpox virus), пингвинов (PEPV — Penguinpox virus), голубей (PGPV — Pigeonpox virus), павлинов (PKPV — Peacockpox virus), попугаев (PSPV — Psittacinepox virus), перепелок (QUPV — Quailpox virus), воробьёв (SRPV — Sparrowpox virus), скворцов (SLPV — Starlingpox virus), индюков (TKPV — Turkeypox virus).

Betaentomopoxvirus (поксвирусы чешуекрылых насекомых *Orthoptera*) включает AMEV (*Amsacta moorei* entomopoxvirus) (прототипный), ACOEV (*Arphia conspersa* entomopoxvirus), AZEV (*Acrobasis zelleri* entomopoxvirus), CBEV (*Choristoneura biennis* entomopoxvirus), CCEV (*Choristoneura conflicta* entomopoxvirus), CDEV (*Choristoneura diversuma* entomopoxvirus), CFEV (*Choristoneura fumiferana* entomopoxvirus), CXEV (*Chorizagrotis auxiliars* entomopoxvirus), HAVE (*Heliothis armigera* entomopoxvirus), LMEV (*Locusta migratoria* entomopoxvirus), OSEV (*Oedaleus senigalensis* entomopoxvirus), OBEV (*Operophtera brumata* entomopoxvirus), SGEV (*Schistocera gregaria* entomopoxvirus).

Capripoxvirus содержит вирусы оспы овец (SPPV — Sheeppox virus) (прототипный), оспы коз (GTPV — Goatpox virus) и болезни рябой кожи (LSDV — Lumpy skin disease virus).

Cervidpoxvirus включает единственный вирус оспы оленей (DPV — Deerpox virus) (прототипный).

Gammaentomopoxvirus (поксвирусы двукрылых насекомых *Diptera*) включает CLEV (*Chironomus luridus* entomopoxvirus) (прототипный), AAEV (*Aedes aegypti* entomopoxvirus), CAEV (*Chironomus attenuatus* entomopoxvirus), CPEV (*Chironomus plumosus* entomopoxvirus), CTEV (*Camptochironomus tentans* entomopoxvirus), GHEV (*Goeldichironomus haloprasimus* entomopoxvirus).

Leporipoxvirus содержит вирусы миксомы кроликов (MYXV — Myxoma virus) (прототипный), фибромы зайцев (FIBV — Hare fibroma virus), фибромы кроликов (RFV — Rabbit fibroma virus), фибромы белок (SQFV — Squirrel fibroma virus).

Molluscipoxvirus представлен единственным вирусом контагиозного моллюска (MOCV — Molluscum contagiosum virus) (прототипный).

Orthopoxvirus включает вирусы осповакцины (VACV — Vaccinia virus) (прототипный) с многочисленными штаммами (Ankara, Buffalopox, Cantagalo, Copenhagen, Rabbitpox, WR и др.), оспы верблюдов (CMLV — Camelpox virus), оспы коров (CPXV — Cowpox virus), эктромелии мышей (ECTV — Ectromelia virus), оспы песчанок (GBLV — Taterapox virus), оспы обезьян (MPXV — Monkeypox virus), оспы енотов (RCNV — Raccoonpox virus), оспы скунсов (SKPV — Skunkpox virus), болезни Уасингишу (UGDV — Uasin Gishu disease virus), натуральной оспы (VARV — Variola virus) с рядом штаммов (BSH, или Bangladesh-1975; IND, или India-1967; GAR, или Garcia-1966), оспы полёвок (VPXV — Volepox virus).

Parapoxvirus объединяет вирусы Орф (ORFV — Orf virus) (прототипный), болезни Ауздук верблюдов (ADV — Auzduk disease virus), папулёзного стоматита КРС (BPSV — Bovine papular stomatitis virus), контагиозной эктимы верблюдов (CCEV — Camel contagious ecthyma virus); контагиозной эктимы серн (ChCEV — Chamois contagious ecthyma virus), псевдооспы коров (PCPV — Pseudocowpox virus), парапоксвирус новозеландских красных оленей (PVNZ — Parapoxvirus of red deer in New Zealand), оспы тюленей (SPXV — Sealpox virus).

Suipoxvirus содержит единственный вирус оспы свиней (SWPV — Swinepox virus) (прототипный).

Yatapoxvirus включает вирусы опухоли обезьян Яба (YMTV — Yaba monkey tumor virus) (прототипный) и оспы обезьян Тана (TANV — Tanapox virus).

Неклассифицированные представители сем. *Poxviridae*: поксвирусы калифорнийских тюленей (CHSPV — California harbor seal poxvirus), Котия (COTIAV — Cotia virus), нильских крокодилов (CRV — Nile crocodile

[37] *Junco* — род американских певчих птиц и сем. овсянковых.

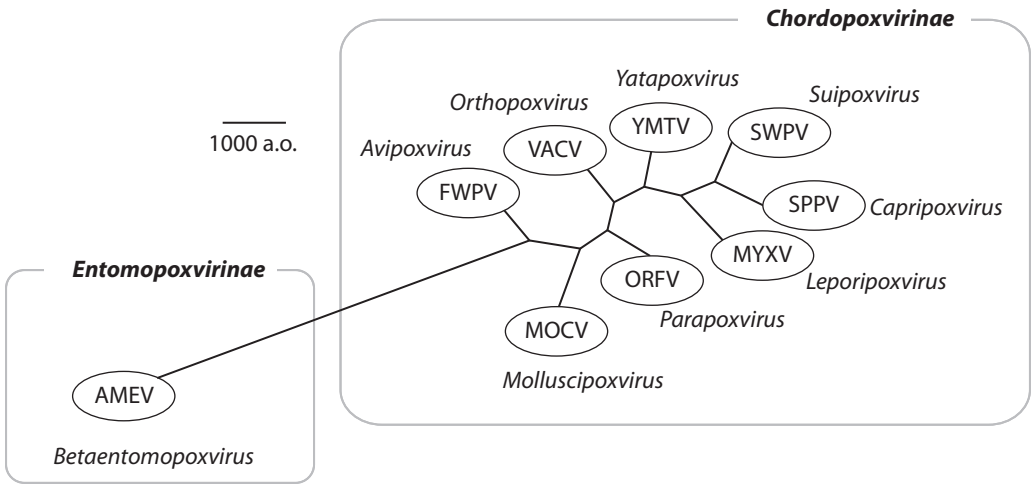


Рис. 1.2.18. Филогенетические отношения между прототипными представителями родов *Poxviridae* на основе сравнительного анализа аминокислотных последовательностей 40 консервативных белков [7]

poxvirus), дельфинов (DOLPV — Dolphin poxvirus), Эмбу (EMBUV — Embu virus), серых кенгуру (GKPV — Grey kangaroo poxvirus), Квокка (WUOPV — Quokka poxvirus), красных кенгуру (RKPV — Red kangaroo poxvirus), Саланга (SALPV — Salanga poxvirus), центральноафриканских кайманов (SPCAPV — Spectacled caiman poxvirus), белок (SQPV, Squirrel poxvirus), Йока (YOKAV — Yoka virus).

Вирион поксвирусов имеет либо кирпичеобразную форму (220–450 × 140–260 × 140–260 нм) с внешней липидной мембраной, покрытой продолговатыми чешуйками (10–40 нм) (рис. 1.2.19, *А, Б, Е*), либо овальную форму со спиральной оплёткой из филаментов диаметром 10–20 нм (см. рис. 1.2.19, *В, Г, Е*). Икосаэдрическая симметрия отсутствует. Вирусный кор имеет собственную оболочку, в местах латеральных вогнутостей которой располагаются латеральные тельца (см. рис. 1.2.19, *Д*). Поксвирусы — настоящие гиганты в царстве *Virae*, их линейные размеры сопоставимы с фиолетовой границей видимого света, и потому они могут быть различимы с помощью светового микроскопа. Mr = $5 \cdot 10^{-15}$ г; $s_{20,w}$ = 5000 S; ρ_{Sac} = 1,25 г/см^3; ρ_{CsCl} = 1,30 г/см^3 [2, 21, 22].

Геном поксвирусов представлен двунитевой ДНК (130–375 тыс. н.п.), концы которой замкнуты ковалентными связями, и вблизи обоих концов имеются инвертированные повторы (рис. 1.2.20, *А*). Геном поксвирусов кодирует 150–300 белков, из них около 100 входят в состав вириона [4–6].

Заражение клетки-мишени начинается с адсорбции вируса, слияния вирусной и клеточной мембран и проникновения кора в цитоплазму заражённой клетки, где происходят транскрипция и репликация вирусного генома в своеобразных «вирусных фабриках» (виросомах), которые легко выявляются визуально при окрашивании базофильными красителями (т.н. *тельца Гварниери*) [7]. Матричные РНК транскрибируются с обеих цепей вгДНК и транслируются без предварительного сплайсинга. Синтез мРНК ранних белков начинается уже через 6 ч после заражения при помощи вирусных РНК-полимераз, содержащихся внутри вирусного кора. Ранние вирусные белки необходимы для окончательного освобождения вирусной ДНК от коровых белков. Значительное число вирусных белков имеют регуляторную функцию и модифицируют клеточный метаболизм для нужд вирусной репродукции.

Репликация вирусной ДНК осуществляется по самозатравочному механизму и осуществляется полимеразным комплексом из числа ранних вирусных белков: сначала эндонуклеаза вносит разрыв в цепи ДНК вблизи инвертированного

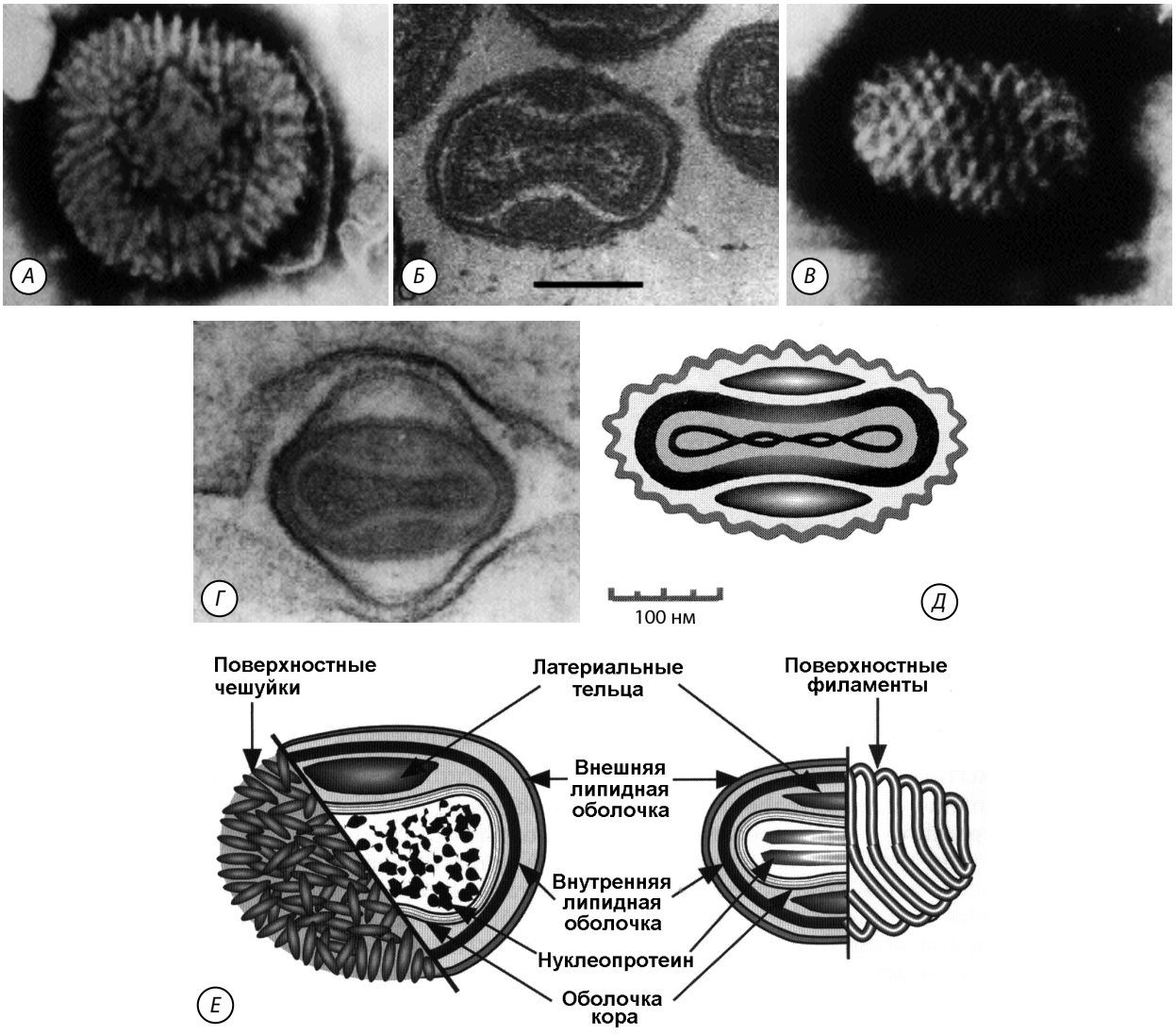


Рис. 1.2.19. Морфология вирионов представителей *Poxviridae* [2, 7]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) FWPV (*Avipoxvirus*); *Б* — растровая ЭМ-фотография FWPV (*Avipoxvirus*); *В* — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вируса Orf (*Parapoxvirus*); *Г* — растровая ЭМ-фотография вируса Orf (*Parapoxvirus*); *Д* — схематическое изображение вириона; *Е* — структура вириона (подробно см. в тексте)

повтора с одного или двух концов (см. рис. 1.2.20, *Б*), после чего происходит расплетение концевой шпильки и синтез комплементарной цепи с использованием двунитевого участка в качестве затравки (см. рис. 1.2.20, *В, Г*); затем — отжиг концевых инвертированных повтор, которые используются как затравки для последующего синтеза комплементарных цепей ДНК (см. рис. 1.2.20, *Д*), в результате чего формируется либо пара геномов, либо конкатемер удвоенного вирусного генома (см. рис. 1.2.20, *Е*), и в последнем случае необходимо внесение двух эндонуклеазных разрывов цепи (см. рис. 1.2.20, *Ж*) [4–6]. Морфогенез вируса протекает в пространстве между ЭР и комплексом Гольджи и для корректного завершения нуждается в сложной системе посттрансляционного процессинга ряда вирусных белков, включая протеолитическое расщепление, гликозилирование, фосфорилирование, сульфатирование, рибозилирование, ацилиро-

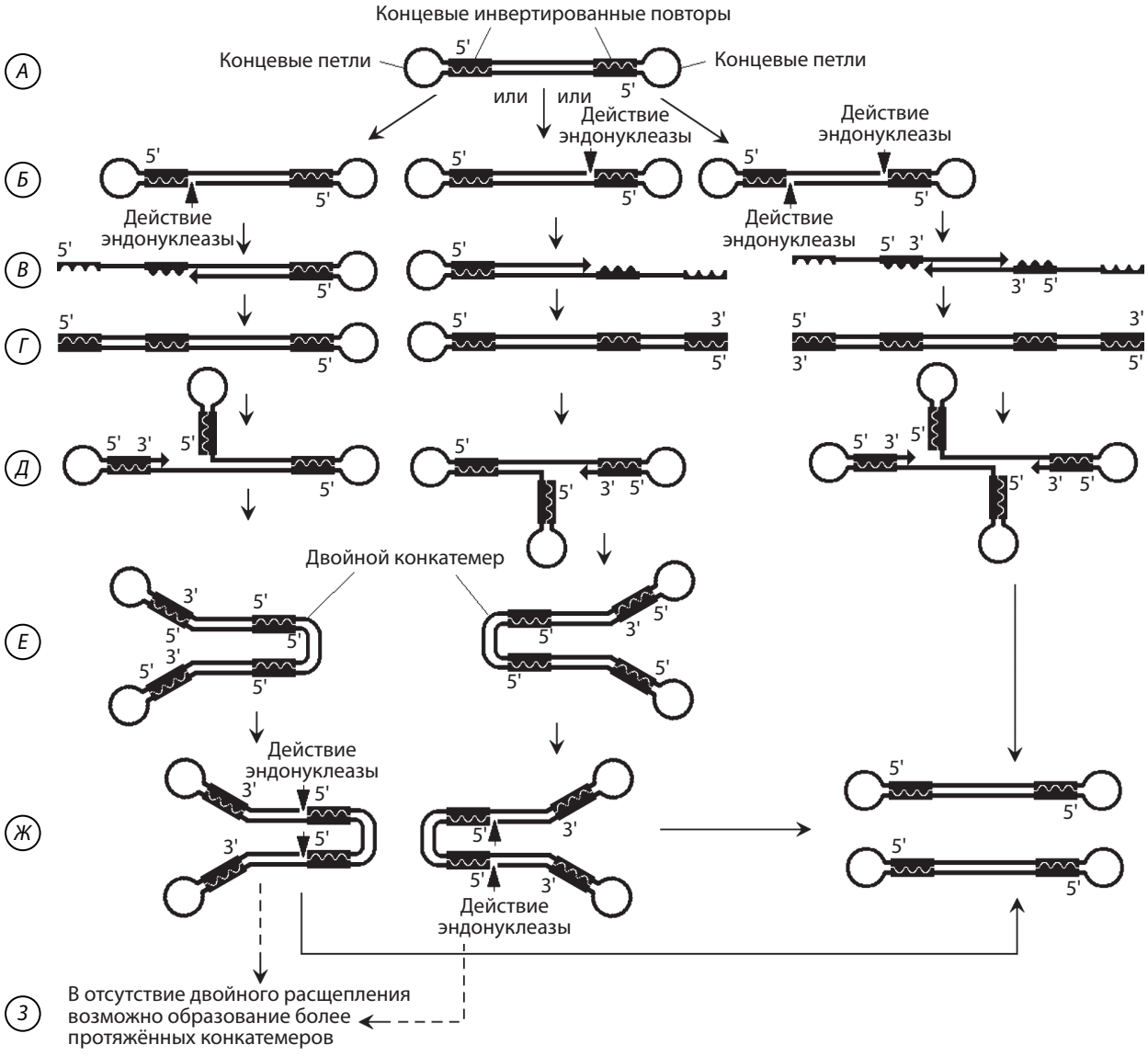


Рис. 1.2.20. Схема репликации поксвирусов (подробно см. в тексте)

вание, пальмитирование и меристелирование. Несмотря на то что морфогенез вируса происходит в цитоплазме инфицированной клетки, в последнее время накапливается всё больше данных о влиянии на него хозяйских ядерных факторов [8, 22].

Вирусы *Chordopoxvirinae* распространяются аэрозольным и контактным путём, а также механическим путём членистоногими; *Entomopoxvirinae* — механически между членистоногими. Круг хозяев в природных условиях обычно узок. Характерным признаком поксвирусной инфекции у позвоночных служит появление макулопапулёзной и везикулярной сыпи на фоне развития системного или локализованного заболевания (см. пар. 2.3.8) [7, 9, 11, 12, 14]. Все известные поксвирусы человека, за исключением контагиозного моллюска и вируса натуральной оспы [2, 12, 14], в настоящее время относятся к числу антропозоонозов [2,

8, 9, 11, 12, 15, 16, 18]. Имеются основания полагать, что природным резервуаром всех поксвирусов являются различные виды отряда грызунов (*Rodentia*) [1, 3, 10, 17, 19, 20]. В США описаны локальные эпидемические вспышки, этиологически связанные с поксвирусами, в результате контактов людей с заражёнными грызунами рода *Cynomys* (степными собачками), содержавшимися в качестве домашних животных и, в свою очередь, проконтактировавшими с экзотическими видами грызунов, завезенных из Африки [9, 16].

Подсем. *Chordopoxvirinae* включает в себя вирусы позвоночных животных. Представители одного и того же рода этого подсемейства относятся к одному серотипу, нейтрализующие антисыворотки являются родоспецифичными. Гемагглютинирующая активность характерна только для ортопоксвирусов, а для остальных родов не является правилом. Подсемейство *Entomopoxvirinae* содержит вирусы насекомых, у которых поражают главным образом гемоциты и клетки жирового тела. Серологические взаимосвязи между представителями этого подсемейства и подсем. *Chordopoxvirinae* отсутствуют.

Литература

1. *Львов С.Д., Громашевский В.Л., Маренникова С.С. и др.* Изоляция поксвируса (Poxviridae, Orthopoxvirus, серокомплекс оспы коров) от полевки-экономки Microtus (M.) oeconomus Pal. 1778 в лесотундре Кольского полуострова // Вопр. вирусол. — 1978. — Т. 33. — № 1. — С. 92–94.
2. *Маренникова С.С., Щелкунов С.Н.* Патогенные для человека ортопоксвирусы. — М.: КМК Sci. Press Ltd., 1998. — 386 с.
3. *Цанава Ш.А., Маренникова С.С., Сакварелидзе Л.А. и др.* Выделение вируса оспы коров от краснохвостой песчанки // Вопр. вирусол. — 1989. — Т. 34. — № 1. — С. 95–97.
4. *Щелкунов С.Н.* Ортопоксвирусный геном: Обзор // Мол. биол. — 1996. — Т. 30. — С. 5–32.
5. *Щелкунов С.Н., Маренникова С.С., Тотменин А.В. и др.* Создание клоновых фрагментов генома вируса натуральной оспы и изучение структурно-функциональной организации вирусных генов круга хозяев // Докл. АН СССР. — 1991. — Т. 321. — № 2. — С. 402–406.
6. *Щелкунов С.Н., Маренникова С.С., Блинов В.М. и др.* Полная кодирующая последовательность генома вируса натуральной оспы // Докл. РАН. — 1993. — Т. 328. — № 5. — С. 629–632.
7. *Buller R.M., Palumbo G.J.* Poxvirus pathogenesis // Microbiol. Rev. — 1991. — V. 55. — P. 80–122.
8. *Centers* for Disease Control and Prevention (CDC). Human monkeypox — Kasai Oriental, Zaire, 1996–1997 // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. — 1997. — V. 46. — № 14. — P. 304–307.
9. *Centers* for Diseases Control and Prevention. Multistate outbreak of monkeypox — Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003 // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. — 2003. — V. 52. — P. 642–646.
10. *Crouch A.C., Baxby D., McCracken C.M. et al.* Serological evidence for the reservoir hosts of cowpox virus in British wildlife // Epidemiol. Infect. — 1995. — V. 115. — № 1. — P. 185–191.
11. *Di Guilio D.B., Ecxburg P.B.* Human monkeypox // Lancet Infect. Dis. — 2004. — V. 4. — № 4. — P. 199.
12. *Esposito J.J., Nakano J.H.* Poxvirus infection in humans // In: Manual of Clinical Microbiology / Eds. A. Balows, W.J. Hausler et al. — 5th ed. — Washington: Amer. Soc. Microbiol., 1991. — P. 858–867.
13. *Emerson G.L., Li Y., Frace M.A.* The phylogenetics and ecology of the Orthopoxviruses endemic to North America // PLoS One. — 2009. — V. 4. — P. e.7666.
14. *Fenner F., Henderson D.A., Arita I. et al.* Smallpox and its eradication. — Geneva: WHO, 1988.
15. *Fonseca F.G., Trindade G.S., Silva R.L.A. et al.* Characterization of a vaccinia-like virus isolated in a Brazilian forest // J. Gen. Virol. — 2002. — V. 83. — P. 223–228.
16. *Guarner J., Johnson B.J., Paddock C.D. et al.* Veterinary Monkeypox Virus Working Group. Monkeypox transmission and pathogenesis in prairie dogs // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — V. 10. — № 3. — P. 426–431.
17. *Khodakevich L., Szczeniowski M., Manbu-ma-Disu et al.* The role of squirrels in sustaining monkeypox virus transmission // Trop. Geogr. Med. — 1987. — V. 39. — № 2. — P. 115–122.
18. *Ladnyi I.D., Ziegler P., Kima E.* A human infection caused by monkey pox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo // Bull. World Health Org. — 1972. — V. 46. — P. 593–597.
19. *Lopes O.S., Lacerda J.P.G., Fonseca I.E.M. et al.* Cotia virus: a new agent isolated from sentinel mice in São Paulo, Brazil // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1965. — V. 14. — P. 156–157.
20. *Martina B.E., van Doornum G., Dorrestein G.M. et al.* Cowpox virus transmission from rats to monkeys, the Netherlands // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 6. — P. 1005–1007.
21. *Roberts K.L., Smith G.L.* Vaccinia virus morphogenesis and dissemination // Trends. Microbiol. — 2008. — V. 16. — № 10. — P. 472–479.
22. *Skinner M.A., Buller R.M., Damon I.K. et al.* Family Poxviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viru-

ses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 291–309.

1.2.1.3.11. Полиомавирусы (*Polyomaviridae*)

(*Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от др.-греч. слов πόλις — многочисленный и όμα — опухоль, являясь отражением частых злокачественных трансформаций, происходящих в инфицированных клетках. Это семейство состоит из единственного рода ***Polyomavirus***, включающего: вирус обезьян 40 (SV-40 — simian virus 40) (прототипный); полиомавирус африканских зелёных мартышек (AGMPyV — African green monkey polyomavirus); внетимусный полиомавирус крыс (ARPyV — athymic rat polyomavirus); полиомавирус бабуинов 2 (BPyV-2 — baboon polyomavirus 2); полиомавирус ВК (BKPyV — BK polyomavirus); полиомавирус КРС (BPyV — bovine polyomavirus); полиомавирус болезни молодняка волнистых попугайчиков (BFDPyV — budgerigar fledgling disease polyomavirus); полиомавирус хомяков (HaPyV — hamster polyomavirus); полиомавирус человека (HPyV — human polyomavirus); полиомавирус JC (JCPyV — JC polyomavirus); пневмотропный вирус мышей, или полиомавирус Килхама (MPtV, или KPyV, — murine pneumotropic virus, или Kilham polyomavirus); полиомавирус мышей (MPyV — murine polyomavirus); вакуолизирующий вирус кроликов (RKV — rabbit kidney vacuolating virus); SV-12 (simian virus 12 — обезьяний вирус 12) [6].

Вирион диаметром 40–45 нм (рис. 1.2.21, *А*), лишенный внешней липидной оболочки, представляет собой «скошенную» икосаэдрическую симметрию с триангуляционным числом T = 7 (см. рис. 1.2.21, *Б, В*) и состоит из 72 пентамеров основного структурного белка VP1[38] (см. рис. 1.2.21, *Г*). Имеют место аберрантные, лишённые генома, и филаментозные формы вирионов. Mr = 25 МДа; ρ_{CsCl} = 1,20 г/см^3 (аберрантные) и 1,34–1,35 г/см^3 (инфекционные вирионы); $s_{20,w}$ = 240 S. Вирион полиомавирусов устойчив к нагреванию и не теряет инфекционности при 50 °C × 1 ч [2, 3, 7].

Геном полиомавируса представлен кольцевой дцДНК примерно 5 тыс. п.н.о. В инфекционном вирионе суперспирализованная ДНК связана с гистонами H2a, H2b, H3 и H4 хозяйской клетки. В геноме выделяют три функциональных региона. Два из них кодируют белки ранней и поздней стадии соответственно. Третий регион, расположенный между кодирующими областями, является регуляторным [3].

После проникновения вируса в клетку-мишень вгДНК транспортируется в клеточное ядро, где происходит сначала транскрипция ранних мРНК (только с одной из цепей кольцевой вгДНК), а затем — поздних мРНК (со второй цепи кольцевой вгДНК). Ранние белки транскрибируются в виде общей мРНК (пре-мРНК), которая подвергается альтернативному сплайсингу для продукции большого (T) или малого t-антигена. T-антиген является главным регуляторным белком, который стимулирует репликацию вирусной ДНК и «переключает» транскрипцию ранних и поздних мРНК. T-антиген связывает и изменяет активность множества клеточных регуляторных белков, блокируя клеточное деление в S-фазе. T-антиген модулирует активность белка p53, что может привести к злокачественной трансформации заражённой клетки. Поздние вирусные мРНК синтезируются после репликации вирусной ДНК клеточными транскриптазами и кодируют структурные белки: VP1 (40–42 кДа), являющийся основным структурным элементом капсида, а также вспомогательные VP2 (34–39 кДа) и VP3 (23–27 кДа). После сборки дочерних вирионов в цитоплазме происходит лизис клетки-мишени [3, 9].

Круг хозяев полиомавирусов узкоспецифичен. Вирусы этого семейства распространены повсеместно и передаются благодаря реактивации персистирующей инфекции у матери в период беременности с поступлением вируса в мочу; могут иметь место контактный и респираторный пути передачи. Инфекция у человека

[38] «Скошенность» икосаэдрической симметрии определяется тем, что каждый элемент (VP1) пентамера взаимодействует с 6 элементами окружения, и такая структура дополнительно стабилизируется белками VP2 и VP3.

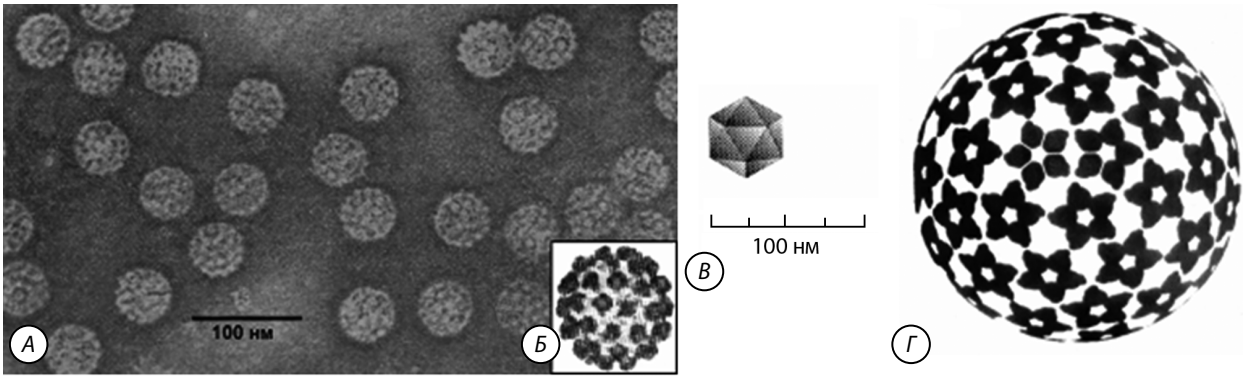


Рис. 1.2.21. Морфология вириона представителей *Polyomaviridae* [2, 3]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) HPyV; *Б* — реконструированная трехмерная поверхность HPyV; *В* — схематическое изображение вириона; *Г* — взаимное расположение субъединиц вириона (подробно см. в тексте)

обычно ассоциируется с каким-либо патологическим изменением в мочевой системе [3, 5, 6]. JCPyV может инфицировать и разрушать олигодендриты ЦНС, приводя к смертельному демиелинизирующему заболеванию — прогрессирующей мультифокусной лейкоэнцефалопатии (см. пар. 2.3.6) [4]. Вирус SV-40 способен вызывать сходное заболевание у макак-резусов. Большинство полиомавирусов обладает онкогенным потенциалом для грызунов [1, 3, 4, 8].

Литература

1. *Dalianis T., Ramqvist T., Andreasson K. et al.* KI, WU and Merkel cell polyomaviruses: a new era for human polyomavirus research // Semin. Cancer Biol. — 2009. — V. 19. — P. 270–275.
2. *Finch J.* The surface structure of polyoma virus // J. Gen. Virol. — 1974. — V. 24. — P. 359–364.
3. *Imperiale M.J., Major E.* Polyomaviridae // In: Fields Virology / Eds. D.M. Knipe, P.M. Howley. — 5th ed. — Philadelphia: Lippincott, 2007. — P. 2264–2298.
4. *Jensen P.N., Major E.O.* A classification scheme for human polyomavirus JCV variants based on the nucleotide sequence of the noncoding regulatory region // J. Neuro. Virol. — 2001. — V. 7. — P. 280–287.
5. *Krumbholz A., Bininda-Emonds O.R., Wutzler P. et al.* Phylogenetics, evolution, and medical importance of polyomaviruses // Infect. Genet. Evol. — 2009. — V. 9. — P. 784–799.
6. *Norkin L.C., Allander T., Atwood W.J.* Family Polyomaviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 279–290.
7. *Salunke D.M., Caspar D.L.D., Garcea R.L.* Self-assembly of purified polyomavirus capsid protein VP1 // Cell. — 1986. — V. 46. — P. 895–904.
8. *Schowalter R.M., Pastrana D.V., Pumphrey K.A. et al.* Merkel cell polyomavirus and two previously unknown polyomaviruses are chronically shed from human skin // Cell Host Microbe. — 2010. — V. 7. — P. 509–515.
9. *Shuda M., Feng H., Kwun H.J. et al.* T-antigen mutations are a human tumor-specific signature for Merkel cell polyomavirus // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2008. — V. 105. — P. 16272–16277.

1.2.1.3.12. Цирковирусы (*Circoviridae*) (*Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от англ. *circul ar conformation*, т.е. «кольцевая конформация», поскольку именно такую форму имеет вгДНК. Цирковирусы состоят из двух родов: *Circovirus* и *Gyrovirus* (от греч. γῦρος — окружность, кольцо).

Circovirus: цирковирус свиней 1 (PCV-1 — porcine circovirus 1) (прототипный); вирус болезни клюва и оперения попугаеобразных (BFDV — beak and feather disease virus) [2, 4]; цирковирус канареек (CaCV — canary circovirus) [6]; цирковирус уток (DuCV — duck circovirus); цирковирус зябликов (FiCV — finch circovirus); цирковирус гусей (GoCV — goose circovirus) [9]; цирковирус чаек (GuCV — gull circovirus); цирковирус голубей (PiCV — pigeon circovirus) [11]; цирковирус свиней 2 (PCV-2 — porcine circovirus 2) [1, 2, 4]; цирковирус сквор-

цов (CtCV — starling circovirus); цирковирус лебедей (SwCV — swan circovirus) [2].

Gyrovirus: вирус анемии цыплят (CAV — chicken anemia virus) [3]. Вирус CAV был обнаружен только у птиц. У людей и шимпанзе был выявлен близкородственный вирус, обозначенный *Cyclovirus-PK5006* [2].

Вирион цирковирусов лишен липидной оболочки, имеет икосаэдрическую симметрию (T = 1) с характерным размером 12–27 нм (19–27 нм — CAV; 17–21 нм — PCV-1; 12–21 нм — BFDV) (рис. 1.2.22, *А, Б*). Капсид состоит из 60 субъединиц, формирующих 12 капсомеров (см. рис. 1.2.22, *В, Г*), ρ_{CsCl} = 1,33–1,37 г/см^3; коэффициент седиментации $s_{20,w}$ — от 57 S (PCV-1) до 91 S (CAV). Это самые мелкие из известных на сегодняшний день вирусов животных. Цирковирусы устойчивы к низким значениям pH (до 3).

Геном цирковирусов представлен кольцевой оцДНК (1,8–2,3 н.о.) негативной (*Gyrovirus*) либо амбиполярной полярности (*Circovirus*). Транскрипция и репликация цирковирусов осуществляются клеточными ферментами в ядре инфицированной клетки и начинаются с синтеза комплементарной кольцевой ДНК и формирования двуцепочечного репликативного комплекса (ДРК) в S-фазе клеточного цикла. ДРК вирусов рода *Gyrovirus* содержит три частично перекрывающиеся открытые рамки считывания на синтезированной *de novo* комплементарной цепи ДНК: VP1, VP2 и VP3 (нетранскрибируемая область содержит сигналы инициации и терминации, а также 4–5 тандемных 19-членных повтора, выполняющих регуляторную функцию); VP1 (52 кДа) является единственным структурным белком, VP2 (26 кДа) — фосфатазой аминокислот, VP3 (14 кДа) — «апоптин», так как индуцирует в клетке-мишени процесс апоптоза. ДРК вирусов рода *Circovirus* содержит две открытые рамки считывания: rep-ген на вирионной цепи ДНК и cap-ген на синтезированной *de novo* комплементарной цепи ДНК (транскрипция с комплементарных цепей осуществляется в разные стороны вдоль кольца ДРК из одного

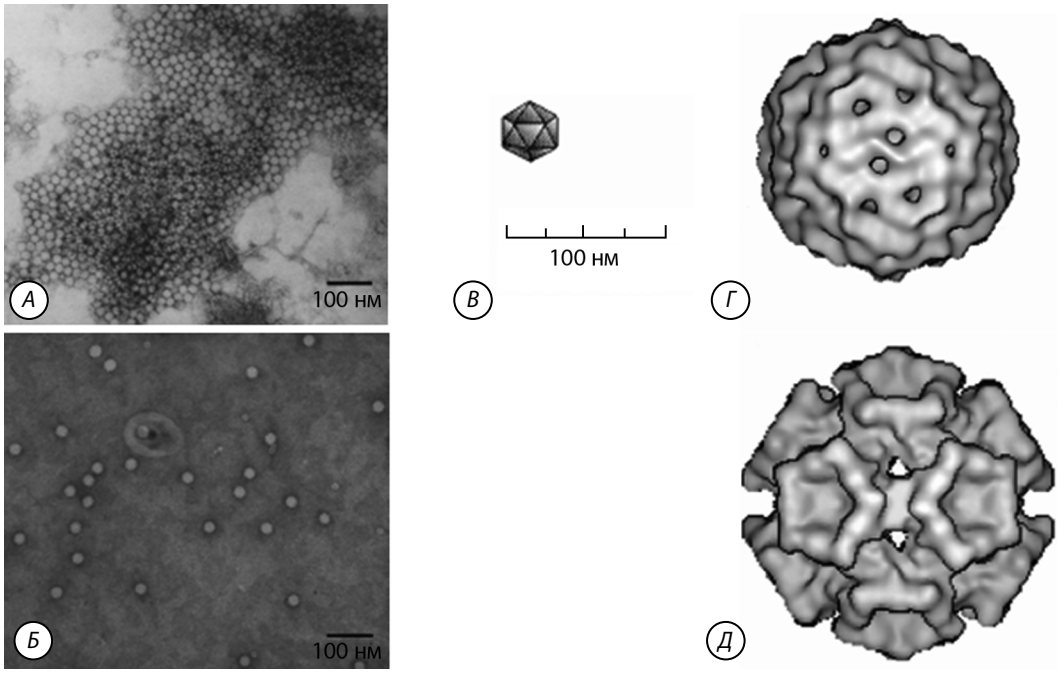


Рис. 1.2.22. Морфология вириона представителей *Circoviridae* [2, 8]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов PCV-2 (*Circovirus*); *Б* — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов CAV (*Circovirus*); *В* — схематическое изображение вириона цирковируса; *Г* — трехмерная модель поверхности вириона PCV-2 (*Circovirus*); *Д* — трехмерная модель поверхности вириона CAV (*Gyrovirus*)

консервативного участка, образующего шпильку). Матричная мРНК гена rep подвергается альтернативному сплайсингу с последующей трансляцией двух белков: Rep (36 кДа) и Repʹ (19 кДа), которые необходимы для регуляции процесса репликации дочерних вирусных геномов. Сплайсинг мРНК cap-гена не приводит к альтернативной трансляции, и формируется единственный белковый продукт — капсидный белок CP (30 кДа). Некоторые цирковирусы птиц имеют дополнительный стартовый кодон для инициации транскрипции CP, причём альтернативные удлинённые капсидные белки обогащены основными аминокислотными остатками, позволяющими эффективно связываться с нуклеиновыми кислотами [3, 5, 6, 9].

Цирковирусы инфицируют узкий спектр хозяев, например PCV-1 и PCV-2 заражают только свиней рода *Sus*, а BFDV — около 40 видов отр. папугаеобразных (*Psittaciformes*). Вирусы сем. *Circoviridae* распространены повсеместно. Клетками-мишенями являются гемопоэтические и лимфоидные клетки. Цирковирусная инфекция передаётся фекально-оральным путём и приводит к иммуносупрессии. Чаще всего инфекция протекает в скрытой форме, без выраженных клинических симптомов. Этиологическая роль вирусов из сем. *Circoviridae* установлена для таких экономически значимых болезней животных, как инфекционная анемия цыплят, этиологически связанная с CAV, и синдром послеотъёмного истощения поросят, вызываемый PCV-1 [1, 4, 7, 9, 10].

Литература

1. *Allan G.M., Ellis J.A.* Porcine circoviruses: a review // J. Diag. Invest. — 2000. — V. 12. — P. 3–14.
2. *Biagini P., Bendinelli M., Hino S. et al.* Circoviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 343–349.
3. *Crowther R.A., Berriman J.A., Curran W.L. et al.* Comparison of the structures of three circoviruses: chicken anemia virus, porcine circovirus type 2, and beak and feather Disease Virus // J. Virol. — 2003. — V. 77. — № 24. — P. 13036–13041.
4. *Finsterbusch T., Mankertz A.* Porcine circoviruses — small but powerful // Virus Res. — 2009. — V. 143. — P. 177–183.
5. *Heath L., Williamson A.L., Rybicki E.P.* The capsid protein of beak and feather disease virus binds to the viral DNA and is responsible for transporting the replication-associated protein into the nucleus // J. Virol. — 2006. — V. 80. — № 14. — P. 7219–7225.
6. *Meehan B.M., Creelan J.L., McNulty M.S. et al.* Sequence of porcine circovirus DNA: affinities with plant circoviruses // J. Gen. Virol. — 1997. — V. 78. — P. 221–227.
7. *Noteborn M.H., Koch G.* Chicken anaemia virus infection: molecular basis of pathogenicity // Avian Path. — 1995. — V. 24. — P. 11–31.
8. *Phenix K.V., Weston J.H., Ypelaar I. et al.* Nucleotide sequence analysis of a novel circovirus of canaries and its relationship to other members of the genus Circovirus of the family Circoviridae // J. Gen. Virol. — 2001. — V. 82. — P. 2805–2809.
9. *Schat K.A.* Chicken anemia virus // Curr. Top. Microbiol. Immunol. — 2009. — V. 331. — P. 151–183.
10. *Todd D.* Circoviruses: immunosuppressive threat to avian species: a review // Avian Path. — 2000. — V. 29. — P. 373–394.
11. *Todd D., Scott A.N., Fringuelli E. et al.* Molecular characterization of novel circoviruses from finch and gull // Avian Pathol. — 2007. — V. 36. — P. 75–81.

1.2.2. РНК-содержащие вирусы

1.2.2.1. Отряд Mononegavirales (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название отряда происходит от др.-греч. μόνος — одиночный и от англ. *negative* — отрицательный в соответствии со структурой генома.

В отр. *Mononegavirales* входят вирусы, которые поражают растения, пресмыкающихся, рыб и млекопитающих (табл. 1.2.6). Геном вирусов этого отряда представляет собой оцРНК⁻. Проксимальный 3′-конец вгРНК⁻ содержит лидерную последовательность LS с промотором транскрипции для вирусной RdRp. Последовательность функционально важных участков генома (3′ → 5′): LS-N-P-M-G-L. Репродукция вирусов происходит в цитоплазме инфицированной клетки (за исключением представителей рода *Nucleorhabdovirus*) [1–3].

Морфология вирионов представителей внутри отр. *Mononegavirales* существенно различается — от округлых плейоморфных частиц

Таблица 1.2.6

Таксономическая структура отряда *Mononegavirales*

Семейство	Подсем.	Род	Хозяева	Прототипный вирус
Bornaviridae		*Bornavirus*	Млекопитающие, птицы	BDV (Borna disease virus — вирус болезни Борна)
Paramyxoviridae	*Paramyxovirinae*	*Avulavirus*	Птицы	NDV (Newcastle disease virus — вирус болезни Ньюкасла)
		Henipavirus	Млекопитающие	HeV (Hendra virus — вирус Хендра)
		Morbillivirus	Млекопитающие	MeV (measles virus — вирус кори)
		Respirovirus	Млекопитающие	SeV (Sendai virus — вирус Сендай)
		Rubulavirus	Млекопитающие	MuV (mumps virus — вирус эпидемического паротита)
	Pneumovirinae	*Metapneumovirus*	Рыбы, пресмыкающиеся, птицы, млекопитающие	AMPV (avian metapneumovirus — метапневмовирус птиц)
		Pneumovirus	Млекопитающие	HRSV (human respiratory syncytial virus — респираторно-синцитиальный вирус человека)
Rhabdoviridae		*Cytorhabdovirus*	Двудольные покрытосеменные растения	LNYV (lettuce necrotic yellow virus — вирус жёлтого некроза латук-салата)
		Ephemerovirus	Млекопитающие	BEFV (bovine ephemeral fever virus — вирус эфемерной лихорадки КРС)
		Lyssavirus	Млекопитающие	RABV вирус бешенства (rabies virus — вирус бешенства)
		Novirhabdovirus	Рыбы	IHNV (infectious haematopoetic necrosis virus — вирус инфекционного некроза гематопоэтической ткани)
		Nucleorhabdovirus	Двудольные покрытосеменные растения	PYDV (potato yellow dwarf virus — вирус жёлтой карликовости картофеля)
		Vesiculovirus	Млекопитающие, рыбы	VSIV (vesicular stomatitis Indiana virus — вирус везикулярного стоматита Индиана)
Filoviridae		*Ebolavirus*	Млекопитающие	ZEBOV (Zaire ebolavirus — эболавирус Заир)
		Marburgvirus	Млекопитающие	LVMARV (Lake Victoria marburgvirus — марбургвирус озера Виктория)

(*Bornaviridae*, *Paramyxoviridae*) до палочковидных (*Rhabdoviridae*) и нитевидных (*Filoviridae*).

Литература

1. *Cleveland S.B., Davies J., McClure M.A.* A bioinformatics approach to the structure, function, and evolution of the nucleoprotein of the order Mononegavirales // PLoS One. — 2011. — V. 6. — № 5. — P. e19275.
2. *Easton A.J., Pringle C.R.* Order Mononegaviruales // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 653–657.
3. *Karlin D., Belshaw R.* Detecting remote sequence homology in disordered proteins: discovery of conserved motifs in the N-termini of Mononegavirales phosphoproteins // PLoS One. — 2012. — V. 7. — № 3. — P. e31719.

1.2.2.1.1. Борнавирусы (*Bornaviridae*) (*Прокудина Е.Н., Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от названия немецкого города Борна (Borna) — окружного центра в земле Саксония, где т.н. *болезнь Борна* была впервые описана [5, 8]. *Bornaviridae*

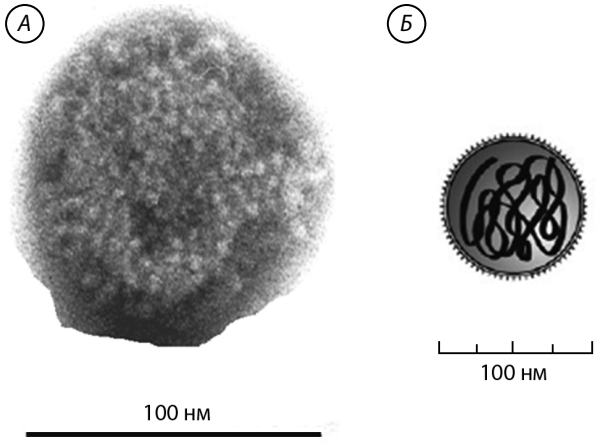


Рис. 1.2.23. Морфология вириона представителей *Bornaviridae* [8, 12]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) BDV (*Bornavirus*); *Б* — схематическое изображение вириона

включает единственный номинативный род ***Bornavirus***, которому принадлежит единственный вирус болезни Борна (BDV — Borna disease virus) [12].

Оболочечный вирион борнавирусов округлой формы (80–100 нм) с ЭМ-плотным кором (50–60 нм) (рис. 1.2.23); ρ_{CsCl} = 1,16–1,22 г/см^3; ρ_{Sac} = 1,22 г/см^3; ρ_{rgf} = 1,13 г/см^3. Вирусы сохраняют инфекционность при температуре 37 °С, которая быстро падает при повышении до 56 °С. Борнавирусы инактивируются в кислых средах ниже pH 5,0, органическими растворителями, детергентами, формальдегидом и УФ-облучением [8, 12].

BDV вызывает у животных (лошадей и овец) неврологическое заболевание [5, 8], называемое болезнью Борна и впервые описанное в 1885 г. во время эпизоотии среди лошадей в окрестностях города Борна (Саксония, Германия). Последующие экспериментальные исследования показали, что BDV имеет выраженную аффинность к нервной ткани, и если вирусу удаётся проникнуть в неё, то он непременно распространяется по центральной и периферической нервной системе, включая вегетативную. В природных условиях входными воротами вируса предположительно являются верхние дыхательные пути. Гистологически BDV-инфекция выражается в негнойном энцефаломиелите с воспалительными повреждениями в сером веществе мозга. Основным патогистологическим признаком у различных видов животных служит усиленная экспрессия BDV в лимбической системе мозга в сочетании с астроцитозом и дегенерацией нейронов в пределах структур гиппокампа, склеротические изменения которого являются характерной чертой инфекции BDV [7]. Показательно также вовлечение сетчатки глаза, где нервные клетки оказываются повреждёнными специфическими инфильтратами, так как BDV обладает выраженным аффинитетом к нервным клеткам сетчатки. Также BDV имеет специфическую аффинность к определённым местам нейротрансмиттерных рецепторов, где вирусный антиген может связываться с постсинаптической мембраной, что приводит к нарушению синаптических функций. В двух областях — гиппокампе и сетчатке — BDV способен вызывать разрушение нейронов не только при острой, но и при персистентной инфекции. Вирионы BDV не обнаруживаются в мозговой ткани с помощью ЭМ. Наиболее отчётливым структурным изменением, видимым в электронном микроскопе, является лишь снижение количества рибосом в инфицированных клетках.

Индикация у людей маркеров BDV свидетельствует о том, что BDV способен инфицировать человека (однако к настоящему времени отсутствуют сведения о клинической картине болезни Борна у человека). При обследовании сывороток крови здоровых людей, не имеющих в анамнезе ни неврологических, ни психических заболеваний, в среднем выявляется около 1% серопозитивных. Вместе с тем среди людей, больных шизофренией и маниакально-депрессивным психозом, выявляется до 25% серопозитивных к BDV [3, 4, 13]. В клетках периферической крови больных психическими заболеваниями была обнаружена вирусная РНК BDV [9]. Из лейкоцитов и спинномозговой жидкости (СМЖ) людей, страдающих психическими расстройствами и серопозитивных к BDV, этот вирус был изолирован на модели культуры клеток мозга новорождённых кроликов, но после нескольких пассажей продукция вирусных антигенов утрачивалась [6]. Антигены и РНК BDV были обнаружены в аутопсийных образ-

цах мозговой ткани людей, страдавших при жизни шизофренией, причём во всех случаях выявлен склероз гиппокампа [7]. Показано, что амантадин и рибавирин не только блокируют BDV в культуре клеток, но оказывают прямой положительный эффект на больных психическими заболеваниями. В частности, у больных биполярной депрессией амантадин оказывает антидепрессивный эффект, сопровождающийся уменьшением маркеров BDV. Предполагается, что антидепрессивное действие амантадина обусловлено не только его анти-BDV-эффектом, но также и модулированием нейротрансмиттерных систем [6].

Таким образом, BDV способен размножаться в ткани мозга людей и вызывать в ней деструктивные изменения, возможно, способствуя развитию психических расстройств. Однако несмотря на то что при многих вирусных инфекциях наблюдаются различные психические расстройства [1, 2, 4], неопровержимых доказательств в пользу вирусной и, в частности, BVD-этиологии таких классических психических заболеваний, как шизофрения и маниакально-депрессивный психоз, до последнего времени не получено.

Вирион BDV имеет сферическую форму (100–130 нм) и снабжен липидной оболочкой с пепломерами GP43 и GP84. Геном BDV представлен одной молекулой РНК (8910 н.о.) негативной полярности.

Входящая в состав вириона РНК-зависимая РНК-полимераза транскрибирует вирионную РНК с образованием индивидуальных мРНК вирусных белков. Последовательность генов в геноме BDV: 3′-лидер (42 н.о.)—N (40 кДа)—P (фосфопротеин; 24 кДа)—M (матриксный белок)—G (оболочечный)—L (полимераза)—трейлер (55 н.о.)-5’. Активный полимеразный комплекс BDV состоит из вирусных белков N, P и L [11]. Матриксный белок BDV формирует тетрамеры, являющиеся интегральным компонентом нуклеоида. Известен также белок X, который предположительно способствует ядерной локализации и действует как регулятор полимеразной активности.

Стратегия репликации BDV в целом сходна с другими представителями порядка *Mononegavirales* (см. пар. 1.2.2.1), однако BDV имеет ряд уникальных черт. Во-первых, BDV — в отличие от остальных представителей *Mononegavirales*, имеющих исключительно цитоплазматическую локализацию, — транскрибируется и реплицируется в клеточном ядре, где обнаруживаются как плюс-, так минус-цепи вирусной РНК. Ядерная локализация N- и P-белков является необходимым событием для формирования в ядре вирусного рибонуклеопротеинового комплекса. В этих белках имеются как сигнал ядерной локализации, так и ядерного экспорта, что несвойственно белкам других вирусов из *Mononegavirales*. Во-вторых, мРНК BDV подвергаются посттранскрипционному сплайсингу. Геном BDV содержит 3 сигнала старта и 4 сигнала терминации транскрипции. Продукты 1-го и 2-го генов (с 3′-конца) — белки p40 и p24 — транслируются с индивидуальных мРНК с индивидуальными старт- и стоп-сигналами. На конце 3-го гена (M) нет терминирующего сигнала. Ни 4-й (G), ни 5-й гены (L) не имеют собственных стартовых сигналов, зато внутри 5-го гена расположен 4-й терминирующий сигнал, а на конце его — 5-й. Столь необычное расположение стартовых и терминирующих сигналов не допускает образования мРНК по обычному стоп-стартовому принципу. Транскрипция, начатая на 3-м стартовом сигнале, ведёт к образованию 2 пре-мРНК, которые подвергаются сплайсингу [3].

Сравнительный анализ штаммов BDV от человека и животных свидетельствует об их близости как по генетическим, так и по биологическим признакам, что позволяет рассматривать BDV как зооантропонозную инфекцию.

Литература

1. *Зуев В.А.* Медленные инфекции человека и животных. — М., 1985. — 437 с.
2. *Ойфа А.И.* Состояние проблемы вирусной природы психических заболеваний // Соц. и клин. психиатр. — 1994. — № 4. — С. 146–155.
3. *Прокудина Е.Н., Каверин Н.В.* Вирус болезни Борна — возможный этиологический агент психоневрологических расстройств человека // Вопр. вирусол. — 1998. — № 3. — С. 100–104.
4. *Прокудина Е.Н., Прокудин В.Н.* Возможная роль вирусных инфекций в психических заболеваниях

человека (гипотезы и факты) // Вопр. вирусол. — 2002. — № 1. — С. 47–50.
5. *Юров К.П., Рихт Ю., Херден К. и др.* Выявление болезни Борна у лошадей // Ветеринария. — 2005. — № 3. — С. 8–9.
6. *Bode L., Ludwig H.* Borna disease virus infection, a human mental-health risk // Clin. Microbiol. Rev. — 2003. — V. 16. — P. 534–345.
7. *De la Torre J.C.* Bornavirus and the brain // J. Infect. Dis. — 2002. — V. 186. — P. 241–247.
8. *Lipkin W.I., Briese T., Hornig M.* Borna disease virus — fact and fantasy // Virus Res. — 2011. — V. 162. — № 1–2. — P. 162–172.
9. *Miranda H., Nunes S., Calvo E.S. et al.* Detection of Borna disease virus p24 RNA in peripheral blood cells from Brazilian mood and psychotic disorder patients // J. Affect. Disord. — 2006. — V. 90. — P. 43–47.
10. *Payne S., Covaleda L., Jianhua G. et al.* Detection and characterization of a distinct bornavirus lineage from healthy Canada geese (Branta canadensis) // J. Virol. — 2011. — V. 85. — № 22. — P. 12053–12056.
11. *Schneider U.* Novel insights into the regulation of the viral polymerase complex of neurotropic Borna disease virus // Virus Res. — 2005. — V. 111. — P. 148–160.
12. *Schwemmle M., Carbone K.M., Tomonago K. et al.* Family Bornaviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 658–664.
13. *Terayama H., Nishino Y., Kishi M. et al.* Detection of anti-Borna Disease Virus antibodies from patients with schizophrenia and mood disorders in Japan // Psychiatry Res. — 2003. — V. 120. — P. 201–206.

1.2.2.1.2. Парамиксовирусы (*Paramyxoviridae*)

(*Каверин Н.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от др.-греч. παρα — возле, около, рядом и названия ранее существовавшего сем. *Myxoviridae*. Сем. *Paramyxoviridae* включает 2 подсемейства: *Paramyxovirinae* (номинативное) и *Pneumovirinae* (по названию прототипного рода *Pneumovirus*). Подсем. *Paramyxovirinae* включает роды *Avulavirus* (от англ. AVian RubULAvirus-like viruses — вирусы птиц, подобные рубулавирусам), *Henipavirus* (от англ. названий входящих в его состав вирусов — HEndra и NIPAh), *Morbillivirus* (от лат. *morbillus* — уменьшительной формы от лат. *morbus* — болезнь), *Respirovirus* (от лат. *respirare* — дыхание), *Rubulavirus* (от лат. *Rubula inflans* — эпидемический паротит). Подсем. *Pneumovirinae* включает роды *Metapneumovirus* (от др.-греч. μετα — после + *Pneumovirus* — род подсемейства, ранее бывший единственным его представителем) и *Pneumovirus* (от др.-греч. πνεῦμα — вдыхаемый воздух) [21].

Avulavirus: вирус болезни Ньюкасла (NDV — Newcastle disease virus)[39] (прототипный); парамиксовирус птиц {2..9} (APMV-{2..9} — avian paramyxovirus {2..9})[40].

Henipavirus: вирус Хендра (HeV — Hendra virus) (прототипный); вирус Нипах (NiV — Nipah virus).

Metapneumovirus: метапневмовирус птиц (AMPV — avian metapneumovirus)[41] (прототипный); парамиксовирус атлантического лосося (AsaPV — Atlantic salmon paramyxovirus); вирус американских копьеголовых змей (FdlPV — Fer-de-Lance paramyxovirus); метапневмовирус человека (HMPV — human metapneumovirus); парамиксовирус Нарива (NarPV — Nariva paramyxovirus); парамиксовирус тихоокеанского лосося (PsaPV — Pacific salmon paramyxovirus); парамиксовирус Салем (SalPV — Salem paramyxovirus); парамиксовирус тупай (TupPV — tupaia paramyxovirus).

Morbillivirus: вирус кори (MeV — measles virus) (прототипный); вирус чумы собак (CDV — canine distemper virus); морбилливирус китообразных (CeMV — cetacean morbillivirus); вирус чумы мелких жвачных (PPRV — peste-des-petits-ruminants virus); вирус чумы тюленей (PDV — phocine distemper virus); вирус чумы КРС (RPV — rinderpest virus).

Pneumovirus: респираторно-синцитиальный вирус человека (HRSV — human respiratory syncytial virus) (прототипный); респираторно-синцитиальный вирус КРС (BRSV — bovine respiratory syncytial virus); вирус пневмонии мышей (MPV — murine pneumonia virus).

[39] NDV синонимичен APMV-1.

[40] APMV-2 синонимичен вирусу Юкейпа (YUCV — Yucaipa virus), APMV-5 — вирусу Кунитачи.

[41] AMPV включает в себя ранее самостоятельные вирусы ринотрахеита индюков (TRTV — turkey rhinotracheitis virus) и пневмовирус птиц (AvPV — avian pneumovirus).

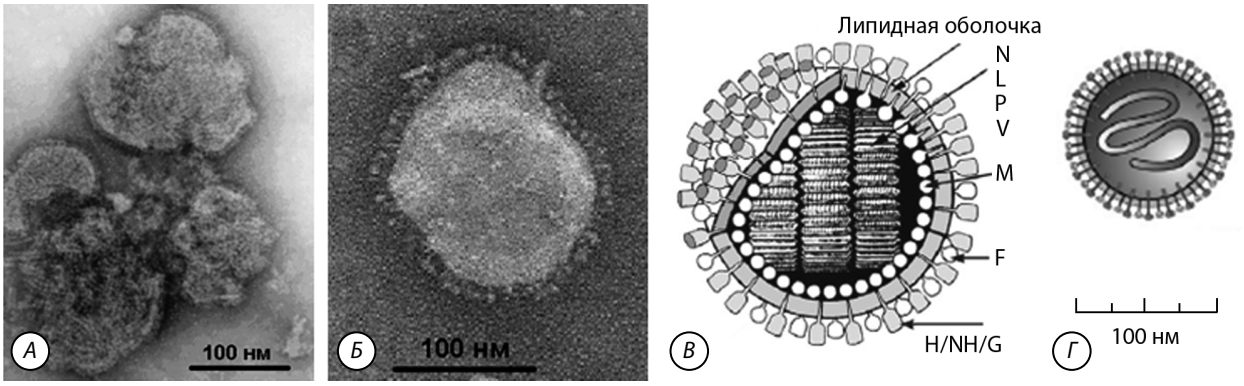


Рис. 1.2.24. Морфология вириона представителей *Paramyxoviridae* [1–3, 21]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) MeV (*Morbillivirus*); *Б* — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) PIV-5 (*Rubulavirus*); *В* — расположение субъединиц вириона (подробно см. в тексте); *Г* — схематическое изображение вириона

Respirovirus: вирус Сендай (SeV — Sendai virus) (прототипный); вирус парагриппа КРС 3 (BPIV-3 — bovine parainfluenza virus 3); вирус парагриппа человека {1, 3} (HPIV-{1, 3} — human parainfluenza virus {1, 3}); вирус обезьян 10 (SV-10 — simian virus 10)[42].

Rubulavirus: вирус эпидемического паротита (свинки) (MuV — mumps virus) (прототипный); вирус парагриппа человека {2, 4} (HPIV-{2, 4} — human parainfluenza virus {2, 4}); вирус Менегле (MNNGV — Menangle virus); вирус Мапуэра (MprV — Mapuera paramyxovirus); вирус парагриппа 5 (PIV-5 — parainfluenza virus 5)[43]; рубулавирус свиней (PorRV — porcine rubulavirus)[44]; вирус обезьян 41 (SV-41 — simian virus 41).

Оболочечный вирион *Paramyxoviridae* (150 нм, реже до 300 нм) имеет плейоморфную округлую (реже нитевидную) форму (рис. 1.2.24); Mr = 500 МДа; ρ_{Sac} = 1,18–1,20 г/см^3; $s_{20,w}$ = 1000 S. Парамиксовирусы чувствительны к нагреванию, жирорастворяющим агентам, детергентам, формальдегиду и окислителям [21].

Наружная липопротеиновая оболочка вирионов *Paramyxoviridae* содержит 2 трансмембранных гликопротеина, образующих на внешней стороне вирусной частицы шипообразные пепломеры длиной 8–12 нм, расстояние между которыми 7–10 нм. Один из гликопротеинов, имеющий функцию белка прикрепления, обозначается у разных представителей семейства либо H (от англ. *Hemagglutinin* — гемагглютинин), либо HN (от англ. *Hemagglutinin-Neuraminidase* — гемагглютинин-нейраминидаза), либо G (от англ. *Glycoprotein* — гликопротеин). Другой белок, обеспечивающий слияние вирусной оболочки с клеточной мембраной, обозначается F (от англ. *Fusion* — слияние). У представителей *Paramyxovirinae* белки H/HN в составе вирусной частицы представлены тетрамерами, а F — тримерами. Белок прикрепления (HN — у *Respirovirus* и *Rubulavirus* и H — у *Morbillivirus*) представляет собой мембранный гликопротеин типа 2: он закреплен в липидном слое N-концевой частью. Белок HN при контакте вируса с клеткой связывается с остатками сиаловой кислоты в олигосахаридах, входящих в состав поверхностных клеточных гликопротеинов и гликолипидов. Кроме того, он обладает нейраминидазной активностью, т.е. отщепляет концевые остатки сиаловой кислоты от олигосахаридов в составе клеточных и вирусных белков. Устранение сиаловых остатков, являющихся рецепторами, с которыми вирус способен связываться, предотвращает агрегацию вирусных частиц и сорбцию агрегатов на поверхности заражённой клетки, что обеспечивает эффективное распространение вируса от клетки к клетке. Полипептидная

[42] SV-10 синонимичен обезьяньему агенту 10 (SA10 — simian agent 10).

[43] PIV-5 включает в себя ранее самостоятельный вирус обезьян 5 (SV-5 — simian virus 5).

[44] PorRV синонимичен вирусу Ла-Пиедад–Мичоакан–Мехико (LPMV — La-Piedad–Michoacan–Mexico virus).

цепь белка HN включает 565–582 а.о. у разных вирусов и имеет от 4 до 6 сайтов гликозилирования. Тетрамер белка HN состоит из двух нековалентно связанных димеров, в каждом из которых мономеры соединены дисульфидной связью. Белок прикрепления у вирусов рода *Morbillivirus* (H) имеет значительное сходство с белком HN у *Respirovirus* и *Rubulavirus* по последовательности аминокислот, но не обладает нейраминидазной активностью. Это отличие обусловлено тем, что клеточным рецептором для вирусов рода *Morbillivirus* является не концевая сиаловая кислота в олигосахаридах, а присутствующий в плазматической мембране кофактор комплемента CD46. Белок G у *Pneumovirinae* резко отличается от белков H и HN. Он содержит 280–299 а.о. у разных вирусов и имеет в своём составе не только N-связанные, но и O-связанные олигосахариды, причём степень гликозилирования белка G очень высока. Белок F является гликопротеином типа 1: он закреплен в липидном слое гидрофобным трансмембранным доменом в С-концевой части молекулы и С-концевым гидрофильным участком длиной 40–80 а.о. с внутренней стороны липидного слоя. Белок F состоит из двух субъединиц, соединённых дисульфидной связью. Он синтезируется как единая полипептидная цепь, содержащая 540–580 а.о. у разных вирусов, и расщепляется клеточной протеазой на субъединицы F1 и F2. У вирусов родов *Respirovirus* и *Rubulavirus* обе субъединицы гликозилированы, а у *Morbillivirus* — только F2. Гидрофобный N-концевой участок F1 инициирует слияние липидного бислоя вирусной частицы с липидным бислоем клеточной стенки. У большинства вирусов сем. *Paramyxoviridae* для слияния вирусной оболочки с клеточной мембраной необходимо совместное участие белков F и HN (или H), но у MeV и HRSV белок F осуществляет эту функцию самостоятельно, без участия белка прикрепления.

У вирусов рода *Rubulavirus* оболочка содержит, помимо белков F и HN, небольшой негликозилированный трансмембранный белок SH.

Внутренний листок липопротеиновой оболочки вирусной частицы образован белком M (матриксный или мембранный белок). Белок M, наиболее обильно представленный в вирусной частице, представляет собой полипептид, содержащий 345–371 а.о. у разных вирусов. Белок слабо гидрофобен, он ассоциирован как с липидным слоем, так и с нуклеокапсидом. У некоторых вирусов он фосфорилирован. Внутренняя структура вирусной частицы, нуклеокапсид представляет собой спиральный рибонуклеопротеид, свернутый во вторичную шарообразную структуру. Нуклеокапсид содержит геномную РНК и 3 белка: главный белок нуклеокапсида (N)[45], фосфопротеин (P) и RdRp (L). У SeV в состав нуклеокапсида входят 2500 молекул белка N, 300 молекул белка P и 50 молекул белка L. Длина одного витка спирали нуклеокапсида составляет у разных вирусов 5,8–7,0 нм. Белок N содержит 489–553 а.о. Его N-концевой консервативный домен, составляющий 80% молекулы, образует плотную глобулу. Именно он взаимодействует с РНК и определяет общую спиральную структуру нуклеокапсида. Каждая молекула белка N связывается с шестью нуклеотидами вирусной РНК. Вариабельный С-концевой участок молекулы белка N сильно фосфорилирован и содержит главные антигенные участки белка N. Фосфопротеин P является компонентом полимеразного комплекса. Функционально активный полимеразный комплекс содержит одну молекулу белка L и 4–10 молекул белка P. Последний необходим для ассоциации белка L с вирусной РНК и для инициации транскрипции. Кроме того, белок P участвует в инкапсидации вирусной РНК.

Самый большой вирусный белок L (около 2200 а.о.) осуществляет синтез вирусной РНК, включая инициацию, элонгацию и терминацию цепи, а также кэпирование 5′- и полиаденилирование 3′-конца мРНК [1–3, 21].

вгРНК вирусов сем. *Paramyxoviridae* представляет собой единую полинуклеотидную нить, содержащую у разных вирусов 15–19 тыс. н.о. Помимо генов (т.е. участков, на которых синтезируются вирусные мРНК), вгРНК содержит концевые участки, лидерный на 3′-конце (около 50 н.о.) и трейлерный на 5′-конце (50–161 н.о.). У вирусов, входящих в роды

[45] Ранее этот белок назывался NP.

Respirovirus и *Morbillivirus*, гены распределены в составе геномной РНК в следующем порядке от 3′-конца к 5′-концу: N, P, M, F, H (или HN) и L. У вирусов рода *Rubulavirus* между генами F и HN находится ген белка SH. Структура генома вирусов подсемейства *Pneumovirinae* более сложна и может включать до 10 генов, как у респираторно-синцитиального вируса. Гены отделены один от другого межгенными участками. У вирусов родов *Respirovirus* и *Morbillivirus* каждый межгенный участок содержит 3 н.о. (обычно GAA). У вирусов, входящих в роды *Rubulavirus* и *Avulavirus* и подсем. *Pneumovirinae*, длина межгенных участков варьирует в широких пределах (1–56 н.о.). В конце нуклеотидной последовательности каждого гена имеется короткий олигоуридиловый участок, являющийся сигналом полиаденилирования и одновременно сигналом терминации синтеза мРНК. В начале каждого гена присутствует консервативный и сходный у всех генов участок, функционирующий как сигнал реинициации транскрипции после её терминации.

У большинства вирусов сем. *Paramyxoviridae* ген P содержит информацию для синтеза нескольких белков, что достигается за счёт наличия в мРНК дополнительных рамок считывания, а также за счёт вставки дополнительных нуклеотидов при транскрипции [7].

У всех вирусов сем. *Paramyxoviridae* репродукция происходит в цитоплазме. Цикл репродукции начинается с прикрепления вируса к клеточной поверхности и слияния вирусной оболочки с плазматической мембраной. Слияние, осуществляемое белком F (у некоторых вирусов в кооперации с белком HN), проходит при нейтральном pH и поэтому не требует захвата вируса в эндосому и закисления среды, как у ортомиксовирусов. В результате слияния липидных слоёв вирусной оболочки и плазматической мембраны образуется пора, через которую вирусный нуклеокапсид выходит в цитоплазму, где начинается транскрипция вирусных генов, находящихся в составе нуклеокапсида вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразой. При этом сохраняется целостность нуклеокапсида. Полимераза, транскрибируя геномную РНК, лишь сдвигает белковый чехол, образованный белком N, но не устраняет его, и после прохождения полимеразного комплекса структура нуклеокапсида на транскрибированном участке восстанавливается. Сначала транскрибируется лидерный участок, а затем полимераза осуществляет последовательную транскрипцию вирусных генов. Транскрипция проходит по механизму «стоп-старт», т.е. на межгенных границах терминируется синтез мРНК предшествующего гена и начинается транскрипция следующего гена. Полимеразе не всегда удаётся транскрибировать все гены, поскольку в некоторых случаях она оказывается неспособной инициировать синтез мРНК после терминации транскрипции предшествующего гена. Поэтому в самом большом количестве синтезируются мРНК первого гена, т.е. гена N у *Paramyxovirinae*, а в наименьшем — мРНК последнего гена, т.е. гена L. Это уменьшение количества синтезируемых мРНК от первого гена к последнему обеспечивает соотношения вирусных белков в заражённой клетке, оптимальные для репродукции вируса. Полимераза может не распознать сигнал терминации транскрипции, и тогда она транскрибирует два или три гена подряд, синтезируя дицистронные и трицистронные транскрипты [20], в которых только первый ген транслируется рибосомой. Такая «сквозная» транскрипция двух или трех генов иногда является элементом регуляции количества синтезируемых вирусных белков.

У большинства парамиксовирусов при транскрипции гена P полимераза на определённом участке мРНК вставляет дополнительный нуклеотид. Транскрипция триплета CCC приводит к появлению в мРНК некомплементарного ему триплета GGG, а участка, содержащего 4, 5 или более остатков G. В результате мРНК, начиная с этого места, кодирует иную аминокислотную последовательность, нежели правильно транскрибированная мРНК, не имеющая вставок. У вирусов родов *Respirovirus*, *Morbillivirus* и *Avulavirus* мРНК без вставок кодирует белок P, а мРНК с вставкой одного остатка G кодирует белок V, у которого C-концевая часть (начиная от места вставки) иная, чем у белка P. Эта часть белка V богата дисульфидными связями и имеет значительное сход-

ство у разных вирусов. Функциональная роль белка V связана с механизмами подавления клеточной антивирусной защиты. У вирусов рода *Rubulavirus* белок V кодируется мРНК, не имеющей вставок, а белок P кодируется теми молекулами мРНК, у которых имеется динуклеотидная вставка GG. Многообразие белков, кодируемых геном P, не исчерпывается белками P и V. В мРНК для белка P имеются дополнительные инициирующие кодоны со сдвигом по фазе по отношению к кодону AUG, с которого начинается трансляция белка P. Белки, инициация трансляции которых начинается с таких дополнительных инициирующих кодонов, обозначаются у вируса Сендай как C, C', Y и Y'. Эти белки отсутствуют в вирусных частицах. Функция белков C и C' связана с блоком антивирусного действия интерферона.

После того как накопление вирусных белков в цитоплазме достигает определённого уровня, начинается репликация РНК. Полимераза, которая до этого момента осуществляла транскрипцию, начинает синтезировать полноразмерные позитивно-нитевые антигеномные молекулы РНК. При этом полимераза не распознаёт сигналы терминации и реинициации на межгенных границах. Вновь синтезируемая антигеномная РНК, в отличие от мРНК, ещё в ходе синтеза вступает в ассоциацию с белком N. Первая молекула белка N связывается с участком лидерного транскрипта ещё до того, как полимераза достигнет начала первого гена. Далее всё новые и новые молекулы белка N за счёт белок-белковых и РНК-белковых взаимодействий включаются в состав образующегося рибонуклеопротеида, и вся синтезируемая антигеномная РНК оказывается в составе структуры, сходной с вирусным нуклеокапсидом, но содержащей не геномную, а антигеномную РНК. Взаимодействие белка N с антигеномной РНК осуществляется с участием белка P. Антигеномная РНК, в свою очередь, копируется полимеразой с образованием новых молекул геномной РНК. Этот процесс повторяется несколько раз, в результате чего в цитоплазме накапливается значительное количество вирусных нуклеокапсидов, содержащих геномную РНК нового поколения. При транскрипции этих многочисленных новых геномных РНК образуется большое количество вирусных мРНК, в результате трансляции которых накапливается основная масса вирусных белков. Вирусные гликопротеины синтезируются мембрано-связанными рибосомами и сразу попадают в просвет эндоплазматического ретикулума, где проходят процессинг (гликозилирование, фолдинг, образование тримеров и тетрамеров, а в некоторых случаях и протеолитическое разрезание с образованием субъединиц) и транспортируются на поверхность клетки. Другие белки вирусной оболочки транслируются свободными рибосомами, но сразу после синтеза вступают в ассоциацию с внутриклеточными мембранами и тоже транспортируются на поверхность клетки. С теми участками клеточной поверхности, где клеточные белки вытеснены вирусными, сязываются вирусные нуклеокапсиды. На поверхности клетки образуется выступающая «почка», которая затем отшнуровывается с образованием вирусной частицы нового поколения, что и завершает цикл репродукции.

Литература

1. *Варич Н.Л.* Структурная организация генома парамиксовирусов // Мол. генетика, микробиол. и вирусол. — 1988. — № 4. — С. 3–14.
2. *Зверев В.В., Юминова Н.В., Контаров Н.А. и др.* Проблемы кори, эпидемического паротита, краснухи в Российской Федерации и мире // В сб.: Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций: Матер. научн. конф. (Москва, РАМН; 24 февраля 2011 г.). — М., 2011. — С. 29–47.
3. *Контарова Е.О., Юминова Н.В., Борисова Т.К. и др.* Современное состояние вакцинопрофилактики эпидемического паротита // Инфекция и иммунитет. — 2011. — № 1. — С. 77–80.
4. *Abu Bakar S., Chang L.-Y., Ali A.R.M. et. al.* Isolation and molecular identification of Nipah virus from pigs // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — V. 10. — P. 2228–2230.
5. *Ali R., Parashar U.D., Sahani M. et al.* Nipah virus infection among military personal involved in pig culling during an outbreak of encephalitis in Malaysia 1998–1999 // Emerg. Infect. Dis. — 2001. — V. 7. — P. 759–760.
6. *Bonitus D.J., Stunek N., Grose C.* Subacute sclerosing panencephalitis, a measles complication in an inter-

nationally adepted child // Emerg. Infect. Dis. — 2000. — V. 6. — P. 377–381.
7. *Curran J., Kolakofsky D.* Replication of paramyxoviruses // Adv. Virus. Res. — 2000. — V. 54. — P. 403–422.
8. *Gascon G.G.* Subacute sclerosing panencephalitis // Semin. Pediatr. Neurol. — 1996. — V. 3. — P. 260–269.
9. *Gurley E.S., Montgomery J.M., Hossain M.J. et al.* Person-to-person transmission of Nipah virus in a Bangladeshi community // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — P. 1031–1037.
10. *Hooper P.T, Gould A.R., Russel G.M. et al.* The retrospective diagnosis of a second outbreak of equine morbilivirus infection // Austral. Vet. J. — 1996. — V. 74. — P. 24–45.
11. *Huck B., Svhoft G., Neumann-Haefelin D. et al.* Novel human Metapneumovirus sublineage // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — P. 147–150.
12. *Ludewick H., Abed Y., Van Niekerk N. et al.* Human Metapneumovirus genetic variability, South Africa // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — P. 1074–1078.
13. *Murray K., Seleck P., Hooper P. et al.* A mobillivirus that caused fatal disease in horses and humans // Science. — 1995. — V. 268. — P. 94–97.
14. *Osterhaus A., Fouchier R.* Human metapneumovirus in the community // Lancet. — 2003. — V. 361. — P. 890–891.
15. *Pringle C.R., Easton A.J.* Monopartite negative strand RNA genomes // Semin. Virol. — 1997. — V. 8. — P. 49–57.
16. *Reijnes J.-M., Counor D., Mong S. et al.* Nipah virus in Lyle's flying foxes, Cambodia // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — P. 1042–1047.
17. *Van den Hoogen B.G., De Jong J.C. et al.* A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease // Nature. Med. — 2001. — V. 7. — P. 719–724.
18. *Velaydhan B.T., Nagaraja K.V., Thachil A.J. et al.* Human Metapneumovirus in Turkey pouts // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — P. 1853–1859.
19. *Wacharapluesadee S., Lumbertdacha B., Boongird K. et al.* Bat Nipah virus, Thailand // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — P. 1949–1951.
20. *Varich N.L., Lukashevich I.S., Kaverin N.V.* Newcastle disease virus-specific RNA: an analysis of 24 S and 35 S RNA transcripts // Acta Virol. — 1979. — V. 2. — P. 273–283.
21. *Wang L.-F., Collins P.L., Fouchier R.A.M. et al.* Family Paramyxoviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 672–685.

1.2.2.1.3. Рабдовирусы (*Rhabdoviridae*)

(*Грибенча С.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от др.-греч. ραβδος — палка в соответствии с морфологией вириона (рис. 1.2.25). *Rhabdoviridae* включает 6 родов: *Cytorhabdovirus* (от англ. *CYTOplasma* — цитоплазма, где происходит сборка вирионов этих растительных рабдовирусов в отличие от представителей *Nucleorhabdovirus*), *Ephemerovirus* (от названия прототипного вируса — bovine EPHEMERal fever virus — вирус эфемерной лихорадки КРС), *Lyssavirus* (от др.-греч. λύσσα — бешенство), *Novirhabdovirus* (от англ. *NOn-VIrion protein* — неструктурный белок, который обнаруживается в инфицированных клетках), *Nucleorhabdovirus* (от англ. NUCLEus — ядро, в котором происходит сборка вирионов этих растительных рабдовирусов в отличие от представителей *Cytorhabdovirus*), *Vesiculovirus* (от лат. *vesicular* — везикула — по названию клинического симптома, связанного с инфекциями вирусами этого рода) [3].

Cytorhabdovirus: вирус жёлтого некроза латук-салата (LNYV — lettuce necrotic yellow virus) (прототипный); вирус жёлтой полосатой мозаики ячменя (BYSMV — barley yellow striate mosaic virus)[46]; вирус жёлтого некроза брокколи (BNYV — broccoli necrotic yellows virus); вирус жёлтых прожилок овсяницы (FLSV — festuca leaf streak virus); вирус прожилочной полосатости плюща (IVBV — ivy vein banding virus); вирус жёлтой крапчатости латук-салата (LYMoV — lettuce yellow mottle virus); вирус мозаики северных злаков (NCMV — Northern cereal mosaic virus); вирус осота (SonV — Sonchus virus); вирус рябоватой мозаики сои (SbBMV — soybean blotchy mosaic virus); вирус морщинистости клубники (SCV — strawberry crinkle virus); американский вирус полосатой мозаичности пшеницы (WASMV — wheat American striate mosaic virus); вирус розеточной низкорослости пшеницы (WRSV — wheat rosette stunt virus).

[46] BYSMV включает в себя ранее самостоятельный вирус бесплодной карликовости кукурузы (MSSV — maize sterile stunt virus) и хлорозных прожилок пшеницы (WCSV — wheat chlorotic streak virus).

Ephemerovirus: вирус эфемерной лихорадки КРС (BEFV — bovine ephemeral fever virus) (прототипный); вирус реки Аделаида (ARV — Adelaide River virus); вирус Берримa (BRMV — Berrimah virus); вирус Кимберли (KIMV — Kimberley virus); вирус Котокан (KOTV — Kotonkan virus); вирус Малакал (MALV — Malakal virus); вирус Ободьянг (OBOV — Obodhiang virus); вирус Пучонг (PUCV — Puchong virus).

Lyssavirus: вирус бешенства (RABV — rabies rhabdovirus) (прототипный); вирус Араван (ARANV — Aravan virus); лиссавирус австралийских летучих мышей (ABLV — Australian bat lyssavirus); вирус Дувенхаге (DUVV — Duvenhage virus); лиссавирус европейских летучих мышей {1, 2} (EBLV {1, 2} — European bat lyssavirus {1, 2}); вирус Иркут (IRKV — Irkut virus)[47]; вирус Худжанд (KHUV — Khujand virus); вирус Лагос-бат (LBV — Lagos bat virus)[48]; вирус Мокола (MokV — Mokola virus); вирус западно-кавказских летучих мышей (WCBV — West Caucasian bat virus).

Novirhabdovirus: вирус инфекционного некроза гематопоэтической ткани (IHNV — infectious haematopoetic necrosis virus) (прототипный); рабдовирус азиатских паралихтов (HIRRV — Hirame rhabdovirus); вирус змееголовов (SHRV — Snakehead virus); вирус геморрагической септицемии (VHSV — viral hemorrhagic septicemia virus).

Nucleorhabdovirus: вирус жёлтой карликовости картофеля (PYDV — potato yellow dwarf virus) (прототипный); вирус хлорозной крапчатости злаков (CCMoV — cereal chlorotic mottle virus); рабдовирус свинороя (CRV — cynodon rhabdovirus); вирус жёлтых прожилок дурмана (DYVV — Datura yellow vein virus); вирус крапчатой карликовости баклажана (EMDV — Eggplant mottled dwarf virus)[49]; вирус истончения прожилок кукурузы (MFSV — maize fine streak virus); иранский вирус мозаики кукурузы (MIMV — maize Iranian mosaic virus); вирус мозаики кукурузы (MMV — maize mosaic virus); вирус жёлтой низкорослости риса (RYSV — rice yellow stunt virus); вирус низкорослой мозаики сорго (SSMV — sorghum stunt mosaic virus); вирус жёлтой сетчатости осота (SYNV — sonchus yellow net virus); вирус жёлтых прожилок осота (SYVV — sowthistle yellow vein virus); вирус хлорозных прожилок колоказии (TaVCV — taro vein chlorosis virus).

Vesiculovirus: вирус везикулярного стоматита Индиана (VSIV — vesicular stomatitis Indiana virus) (прототипный); вирус Караджас (CJSV — Carajas virus); вирус Чандипура (CHPV — Chandipura virus); вирус Кокал (COCV — Cocal virus); вирус Исфаган (ISFV — Isfahan virus); вирус Мараба (MARAV — Maraba virus); вирус Пири (PIRYV — Piry virus); вирус весенней виремии карпов (SVCV — Spring viraemia of carp virus); вирус везикулярного стоматита Алагоас (VSAV — vesicular stomatitis Alagoas virus); вирус везикулярного стоматита Нью-Джерси (VSNJV — vesicular stomatitis New Jersey virus).

Предыдущие схемы классификации рабдовирусов, и в частности лиссавирусов, базировались на антигенных и серологических взаимосвязях среди представителей рода и семейства. Согласно этим принципам к лиссавирусам были отнесены вирусы Котонкан, Ободьянг и другие вирусы, выделенные от москитов и животных. Эти вирусы имеют слабую перекрестную антигенную связь с вирусом Мокола (3-й генотип). Данные, что эти вирусы выделены только от москитов, позволили предположить, что вирусы Котонкан и Ободьянг являются эволюционным мостиком (предшественниками) на эволюционном пути от вирусов растений и членистоногих через Мокола к высокопатогенным вирусам млекопитающих, таких как Лагос-бат, Дувенхаге и бешенство, как вершина такого эволюционного пути [7]. Однако современная таксономия вирусов [3] основывается на секвенировании генов и филогенетических взаимосвязях вирусов. Секвенирование гена N вирусов Котонкан и Ободьянг и их позиция на фи-

[47] IRKV включает ранее самостоятельный вирус Озёрное (OZV — Ozernoe virus).

[48] LBV включает в ранге генотипов ранее самостоятельные вирусы LBV-{A..D}.

[49] EMDV включает ранее самостоятельные вирусы желтизны прожилок смолосемянника (PVYV — Pittosporum vein yellowing virus), желтизны прожилок томата (TVYV — Tomato vein yellowing virus) и обесцвечивания жилок пеларгонии (PVCV — Pelargonium vein clearing virus).

логенетическом древе показали, что эти вирусы принадлежат роду эфемеровирусов и по всем критериям далеки от рода лиссавирусов [6]. Аналогичная ситуация произошла с вирусом Рошамбо, отнесенным к роду лиссавирусов [3]. Филогенетический анализ, основанный на секвенировании нуклеотидов N-гена, определённо свидетельствует в пользу того, что вирус Рошамбо принадлежит к эфемеровирусам. Следовательно, предположение об эволюционном мостике между вирусами, выделенными от москитов (Котонкан и Ободьянг), и лиссавирусами млекопитающих с точки зрения молекулярной биологии оказалось несостоятельным. Таким образом, с точки зрения анализа последовательности нуклеотидов и аминокислот род лиссавирусов представляет собой наиболее гомогенный и отдалённый от других родов (и неклассифицированных вирусов) группу вирусов в составе филогенетического древа *Rhabdoviridae* [2, 3, 6]. Некоторые авторы предполагают, что это связано с достаточно молодым эволюционным возрастом лиссавирусов [2] вследствие очень быстрой (и успешной) адаптации к млекопитающим благодаря своим уникальным биологическим свойствам. Лиссавирусы являются единственными среди рабдовирусов, которые поражают исключительно млекопитающих [4], а их репродукция в ЦНС есть свидетельство высшей специализации не только среди сем. *Rhabdoviridae*.

Секвенирование G-гена позволило разделить лиссавирусы на две филогенетические группы: генотипы 1, 4, 5, 6, 7 (первая филогруппа) и генотипы 2 и 3 (вторая филогруппа). Среди лиссавирусов существует перекрестная антигенная связь на уровне нуклеопротеина. Уровень гомологии последовательности аминокислот достигает 78–93%. Это, в частности, позволяет разрабатывать общий МФА-диагностикум для всех лиссавирусов. Эктодомен G-белка более вариабелен, и иммунологическая кросс-реактивность, выявляемая с помощью РН, существует только внутри филогруппы. Так, вакцины, основанные на штаммах вируса бешенства 1-го генотипа, эффективны для всех представителей 1-й филогруппы и неэффективны для вирусов 2-й филогруппы.

Среди рабдовирусов по критериям уровня гомологии последовательности нуклеотидов и аминокислот имеют место значительные различия между отдельными родами семейства. Наиболее высокий уровень генетического разнообразия наблюдается у вирусов растений (*Cytorhabdovirus* и *Nucleorhabdovirus*). Затем следует *Novirhabdovirus*, в который входят вирусы рыб. Далее следуют *Vesiculovirus* и *Ephemerovirus*. Наконец, вирусы с самой жесткой генетической гомологией формируют род *Lyssavirus*.

Рабдовирусы, поражающие позвоночных, имеют пуле- или конусоподобную форму (рис. 1.2.25), а вирусы растений — бациллообразную форму. Длина вириона варьирует от 100 до 430 нм, а диаметр — примерно 75 нм. Вирион рабдовирусов состоит из несегментированного генома, представленного одной молекулой спирально скрученной РНК негативной полярности и 5 структурных белков. РНК неинфекционна. Инфекционностью обладает нуклеокапсид, состоящий из вгРНК в комплексе с 3 внутренними белками: L (РНК-зависимая РНК-полимераза; 150–190 кДа); N (нуклеопротеин; 47–62 кДа), являющийся главным белковым компонентом РНП; P, или фосфопротеин (35–50 кДа). Основная функция РНП — транскрипция и репликация генома. К структурным белкам рабдовирусов относятся также M-белок (мембранный белок; 20–30 кДа) и гликопротеин G (65–90 кДа). Белок M, будучи тесно связанным с РНП и внутренним доменом G-белка, способствует процессу почкования. Белок G в составе бислойной липопротеиновой оболочки вируса представлен эктодоменом в виде пепломеров (шипов) длиной 5–10 нм и играет определяющую роль в запуске и развитии инфекционного процесса, а также индукции различных факторов противовирусного иммунитета [2, 3, 8].

Цикл репродукции включает адсорбцию вируса на поверхности клеток, проникновение в клетку, раздевание, транскрипцию, трансляцию, репликацию, сборку и почкование вируса. За исключением вирусов растений, которые проникают в клетку через механические повреждения, нанесенные насекомыми — носите-

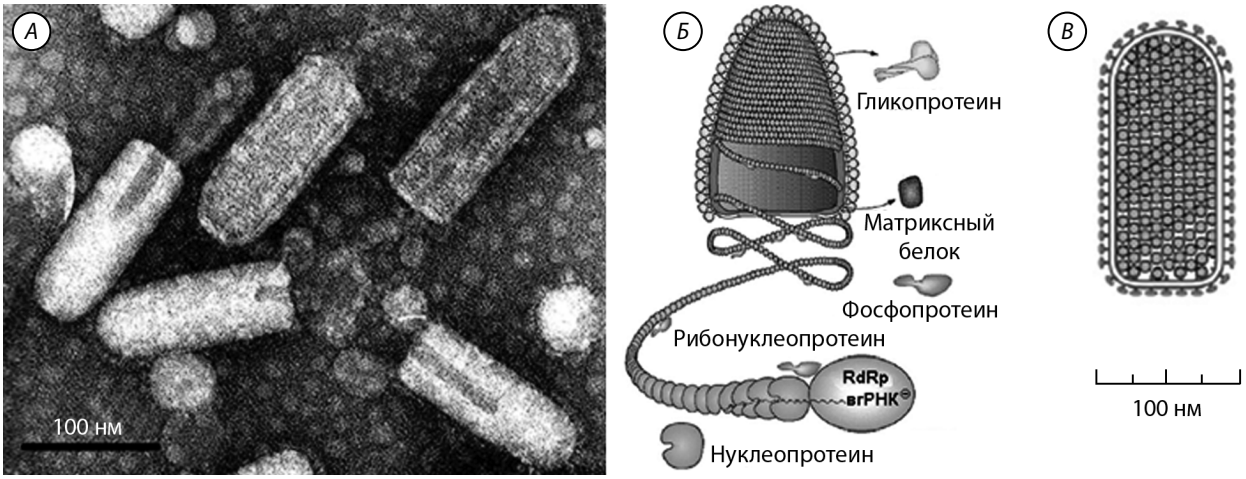


Рис. 1.2.25. Морфология вириона представителей *Rhabdoviridae* [3]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) VSIV (*Vesiculovirus*); *Б* — расположение субъединиц вириона (подробно см. в тексте); *В* — схематическое изображение вириона

лями вирусов, проникновение в клетку других рабдовирусов обусловлено адсорбцией вирусов на мембранные рецепторы чувствительных клеток с помощью G-белка. Наиболее существенными для адсорбции вируса бешенства являются никотин-ацетилхолиновый рецептор (НАХР), нейрон-адгезивные молекулы и Р75-нейротропин; для вируса везикулярного стоматита — фосфатидилсерин; а для вируса геморрагической септицемии рыб — фибронектин. В дополнение к сказанному фосфолипиды и ганглиозиды также могут способствовать адсорбции вирусов на поверхности чувствительных клеток и их проникновению через эндоцитоз, слиянию эндосомальной и вирусных мембран и освобождению нуклеокапсида в цитоплазме [3].

В качестве матрицы для реализации транскрипции и репликации в клетке служит не голая минус- или плюс-цепь РНК, а РНП-комплекс. Транскрипция и репликация рабдовирусов были исследованы в деталях на моделях вирусов бешенства и везикулярного стоматита, у которых эти процессы вцелом эквивалентны. Для первичной транскрипции нет необходимости в синтезе структурных белков. Для вируса бешенства присущи 2 типа транскрипции: 1) с геномной РНП сначала транскрибируется лидерная РНК, затем последовательно 5 моноцистронных мРНК, с которых в цитоплазме транслируются белки N, P, M, L, а мРНК G-гена транслируется в полисомах, связанных с мембраной комплекса Гольджи; 2) транскрипция с геномной РНК антигеномных (позитивно-полярных) РНК, а последние, в свою очередь, служат матрицами для синтеза новых генераций геномных РНК отрицательной полярности; последние принимают участие в инкапсидации новых РНП. В отличие от первичной транскрипции, репликация геномной РНК по описанному механизму может происходить только одновременно с трансляцией и синтезом структурных белков, в особенности N и P, необходимых для инкапсидации РНК в нуклеокапсидные структуры. Если белки L, N и P контролируют главным образом транскрипцию и репликацию, то M-белок занимает промежуточное положение между нуклеокапсидом и оболочкой вириона, участвуя в конденсации РНП. Кроме того, M-белок играет ключевую роль в регуляции синтеза РНК и почковании вируса [2, 8]. На финальной стадии сборки и почкования нуклеокапсиды «одевают» вирусную оболочку, представленную G-белком. Последний интегрирован в клеточную мембрану. Гликопротеин детерминирует также нейровирулентность и нейроинвазивность вируса, а также исход вирусной инфекции. Так, замена

одной аминокислоты аргинина в позиции 333 эктодомена G-белка вируса бешенства 1-го типа значительно снижает вирулентность и инвазивность вируса для взрослых мышей. Кроме того, в последние годы было установлено, что степень патогенности вируса бешенства коррелирует со степенью экспрессии G-белка — самого мощного иммуногена и индуктора апоптоза. Так, высокопатогенные штаммы имеют низкий уровень экспрессии G-белка и не индуцируют апоптоз нейронов, тогда как авирулентные штаммы вируса как раз наоборот [5]. В первом случае экспериментальные животные гибнут, а во втором — выздоравливают.

Место формирования вирусных частиц зависит от вируса и клеток хозяина. Для лиссавирусов, везикуловирусов, эфемеровирусов и нарабдовирусов синтез и сборка нуклеокапсидов происходят в цитоплазме, а почкование — через плазматическую мембрану клетки.

Белок G является наиболее мощным иммуногеном, индуцирует формирование вируснейтрализующих антител и других факторов противовирусного иммунитета, а N-белок — перекрестно-реагирующих и комплиментсвязывающих антител.

Одни вирусы поражают только млекопитающих, птиц или членистоногих (или других беспозвоночных), другие — членистоногих и позвоночных, а третьи — растения. Среди вирусов позвоночных и растений нет вертикальной передачи. Инфицирование рабдовирусами возможно механически между растениями или с помощью москитов, песочных мух, тлей, клещей и других членистоногих и эктопаразитов (у рыб). Рабдовирусные инфекции могут передаваться контактным путём, аэрозолями, укусами и половым путём.

Лиссавирусы у людей и млекопитающих вызывают энцефалиты со смертностью в 100% случаев (см. пар. 2.3.11.3). Прототипным вирусом является вирус бешенства, который распространен на всех континентах, кроме отдельных островов Австралии и Антарктиды. Основными носителями лиссавирусов являются плотоядные наземные животные и рукокрылые (насекомоядные, плодоядные и кровососущие). Животные передают инфекцию друг другу через укус. Гомология вирусов на уровне N-белка очень высокая и варьирует от 78% для генотипов 3 и 6 до 93% — для генотипов 4 и 5. Гомология на уровне G-белка описана выше. Более подробная информация о вирусе бешенства и связанном с ним заболевании представлена в пар. 2.3.11.3.

Везикуловирусы выделены от млекопитающих, рыб и безпозвоночных. Инфекция передаётся членистоногими. Везикуловирусы вызывают у человека лёгкую гриппоподобную инфекцию, а у домашнего скота (лошадей, КРС и свиней) — тяжёлые заболевания с высыпаниями, температурой и потерей молока. Широко распространены в западном полушарии; эндемичны в Центральной и Северной Америке. Некоторые представители вызывают заболевания у рыб. Среди представителей везикуловирусов существуют перекрёстные антигенные связи на уровне N-белка и слабые — на уровне G-белка.

Эфемеровирусы широко распространены в субтропических регионах Африки, Австралии, Азии и на Среднем Востоке. Инфекция передаётся кровососущими членистоногими.

Среди эфемеровирусов наиболее патогенным является вирус эфемерной лихорадки КРС и буйволов, который наносит большой урон продуктивному и молочному животноводству, в том числе до 2% смертности. Другие вирусы инфицируют животных, но непатогенны для них [9]. В отличие от лиссавирусов и везикуловирусов, в клетках млекопитающих, заражённых вирусом лихорадки КРС, выявляется неструктурный гликопротеин Gns (90 кДа). Белки G и Gns неидентичны, но обладают высокой степенью гомологии. Два варианта G-белка обнаружены также у вирусов Аделаид-Ривер и Берримак. Вакцина на основе G-белка защищает КРС от экспериментального заражения, тогда как неструктурный G-белок не индуцирует вируснейтрализующих антител и защиты от вируса.

Литература

1. *Badrane H., Borloul C., Perrin P. et al.* Evidence of two lyssavirus phylogroups with distinct pathogenecity and immunogenicity // J. Virol. — 2001. — V. 75. — P. 3268–3276.

2. *Bourhy H., Cowley J.A., Larrous F. et al.* Phylogenetic relationships among rhabdoviruses inferred using the L polymerase gene // J. Gen. Virol. — 2005. — V. 86. — P. 2849–2858.
3. *Dietzgen R.G., Calisher C.H., Kurath G. et al.* Family Rhabdoviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 685–686.
4. *Fu Z.F.* Genetic comparisons of rhabdoviruses from animals and plants // Curr. Top. Microbiol. Immunol. — 2005. — V. 292. — P. 1–24.
5. *Hooper D.G.* The role of immune responses in the pathogenesis of rabies // J. Neurovirol. — 2005. — V. 11. — P. 88–92.
6. *Kuzmin I.V., Hughes G.J., Rupprecht C.E.* Phylogenetic relationships of seven previously unclassified viruses within the family Rhabdoviridae using partial nucleoprotein gene sequences // J. Gen. Virol. — 2006. — V. 87. — P. 231–232.
7. *Shope R.E.* Rabies related viruses // Yale J. Biol. Med. — 1982. — V. 55. — P. 271–275.
8. *Wagner R., Rose S.* Rhabdoviridae: the viruses and their replication // In: Virology / Eds. B.N. Fields, D.M. Knipe, P.M. Howley. — NY: Lippincott–Raven Publ., 1996. — P. 1121–1159.
9. *WHO* Expert Consultation on Rabies: first report // WHO technical report series. — 2004. — № 931.
10. *Wolker P.S.* Bovine ephemeral fever in Australia and the world // Curr. Top. Microbiol. Immunol. — 2005. — V. 292. — P. 57–80.

1.2.2.1.4. Филовирусы (*Filoviridae*)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от лат. *filum* — нить, что отражает морфологию вирионов (рис. 1.2.26). *Filoviridae* состоит из двух родов: *Ebolavirus* (от англ. EBOLA — Эбола — название реки в Центральной Африке, на берегах которой было впервые обнаружено заболевание, связанное с вирусами этого рода) и *Marburgvirus* (от нем. Marburg — Марбург — город в Германии, где впервые была зафиксирована эпидемическая вспышка, связанная с вирусами этого рода) [18].

Ebolavirus: эболавирус Заир (ZEBOV — Zaire ebolavirus)[50] (прототипный); вирус Бундибугё (BDBV — Bundibugyo virus); вирус Леса Тай (TAFV — Tai forest ebolavirus); вирус Рестон (RESTV — Reston virus); вирус Судан (SUDV — Sudan virus). ***Marburgvirus***: марбургвирус озера Виктория (LVMARV — Lake Victoria marburgvirus)[51] [5, 17, 18, 21].

Вирион филовирусов снабжён липидной оболочкой и имеет форму закрученных нитей (см. рис. 1.2.26, *А, Б*) длиной 600–800 нм и толщиной 50–80 нм (см. рис. 1.2.26, *В*). Пик инфекционности приходится на частицы длиной 805 (*Ebolavirus*) и 665 нм (*Marburgvirus*). Осевую часть вириона занимает нуклеокапсид, представляющий собой комплекс вирусной РНК и 4 структурных белков: NP (78–83 кДа; нуклеопротеин), VP30 (29–32 кДа; кофактор вирусной полимеразы), VP35 (31–39 кДа; фосфорилированный белок) и L-белка (252–267 кДа; вирусная РНК-зависимая РНК-полимераза). Ещё 3 структурных белка тесно ассоциированы с поверхностной мембраной: VP24 (28–29 кДа) и VP40 (31–35 кДа) расположены с внутренней стороны оболочки и играют роль матриксных белков, а GP-комплекс (74–75 кДа; поверхностный гликопротеин) образует внешние «шипы» вириона (см. рис. 1.2.26, *Г*). GP-комплекс состоит из двух субъединиц: большой N-концевой GP_1 (гидрофильной) и малой С-концевой GP_2 (гидрофобной, трансмембранной), которые ковалентно связаны дисульфидными мостиками. Физико-химические характеристики вирионов: Mr = 382 МДа; ρ_{CsCl} = 1,32 г/см^3; ρ_{Kt} = 1,14 г/см^3; $s_{20,w} \approx 1{,}40$ S (существенно зависит от длины частицы) [2, 12, 18].

Геном филовирусов представлен оцРНК$^-$ (19 тыс. н.о., точнее, 18 875 н.о. — у SUDV; 18 959 — у ZEBOV. Структура генома стандартна для отр. *Mononegavirales* (см. пар. 1.2.2.1) [3, 18, 21, 23].

Клетками-мишенями филовирусов являются клетки миелоидного ряда: моноциты/макрофаги, дендритные клетки, гепатоциты и эндотелиальные клетки, содержащие на своей поверхности специфические лектины — DC-SIGN, L-SIGN, hMGL, FR-α[52], — с которыми

[50] ZEBOV включает ранее самостоятельный вирус Эбола (EBOV — Ebola virus).

[51] LVMARV включает ранее самостоятельные вирусы Марбург (MARV — Marburg virus) и Равн (RAVNV — Ravn virus).

[52] DC-SIGN (dendritic cell-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin — неинтегриновые молекулы дендритных

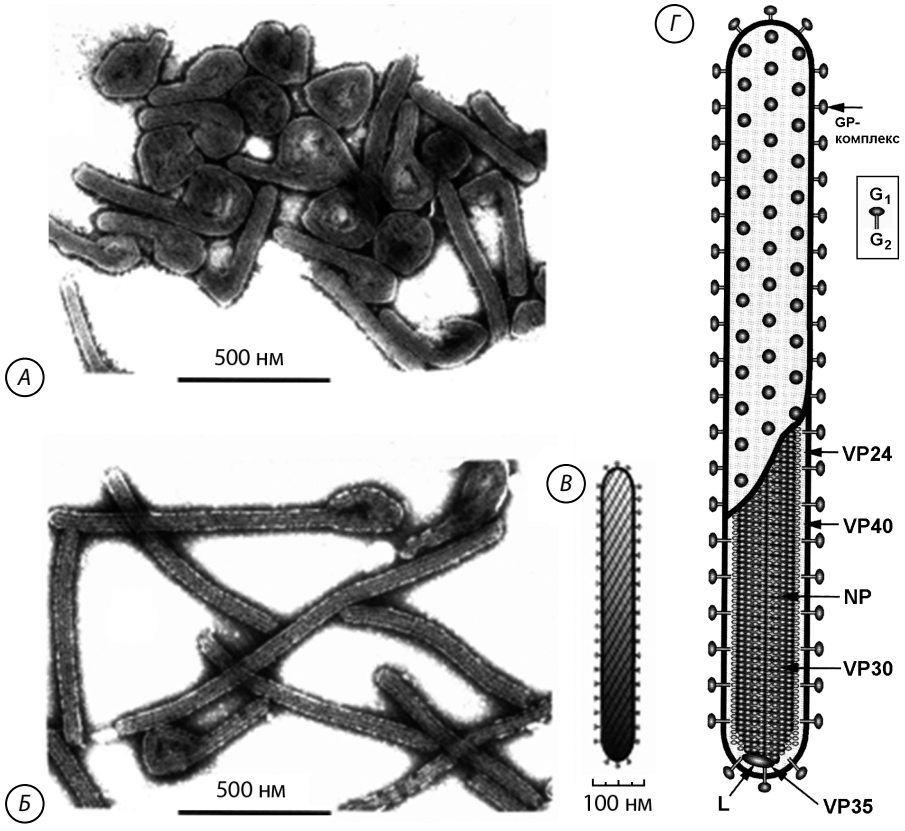


Рис. 1.2.26. Морфология вириона представителей *Filoviridae* [12, 16–18]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) LVMARV (*Marburgvirus*); *Б* — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) ZEBOV (*Ebolavirus*); *В* — схематическое изображение вириона; *Г* — расположение субъединиц вириона (подробно см. в тексте)

связывается субъединица GP_1, активирует трансмембранную субъединицу GP_2, и вирион проникает в клетку в эндосомах с низким значением pH. Затем происходит слияние мембран вириона и эндосомы, и нуклеокапсид высвобождается в цитоплазму клетки [3, 8]. Репликация филовирусов протекает в цитоплазме инфицированной клетки. Вирусный геном имеет семь ORF — по одной на каждый ген, которые содержат консервативные сигналы инициации и терминации транскрипции с консенсусами 3′-CUNCNUNUAAUU-5’ и 3′-UAAUUCUUUUU(U)-5’ соответственно. В составе регуляторных последовательностей, фланкирующих гены, содержится высококонсервативный пентамер 3′-UAAUU-5’, по которому последовательности генов могут перекрываться: у представителей рода *Ebolavirus* такое перекрытие имеет место в трёх местах — между VP35 и VP40, GP и VP30, VP24 и L; у представителей рода *Marburgvirus* имеется лишь одно перекрытие генов — между VP30 и VP24 [17, 18, 22]. Все вирусные мРНК 5′-кэпированы и 3′-полиаденилированы. Для GP мРНК имеет особенность: полноразмерный GP транслируется с мРНК, получаемой в результате транскрипционного редактирования соответствующего гена — вирусная полимераза вносит «лишний» остаток аденина при синтезе последовательности, комплементарной полиуриди-

клеток, связывающие ICAM-3); L-SIGN (liver/lymph node-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin — неинтегриновые молекулы клеток печени/лимфатических узлов, связывающие ICAM-3); ICAM (intracellular adhesion molecule — молекулы клеточной адгезии); hMGL (human macrophage C-type lectin specific to galactose/N-acetylgalactosamine — С-лектин человеческих макрофагов, специфичный к галактозе/N-ацетилгалактозамину); FR-α (human folate receptor type α — человеческий фолатный рецептор α).

новому фрагменту, в результате сдвига рамки считывания. В 80% случаев редактирование не происходит, и получаемые мРНК служат матрицей для синтеза секретируемого sGP [24]. Белковые продукты генов GP и NP синтезируются на рибосомах шероховатого эндоплазматического ретикулума, остальные вирусные белки — на свободных рибосомах. Первичный продукт трансляции гена GP (preGP; 676 а.о.) подвергается многоступенчатой посттрансляционной модификации: отщеплению сигнального пептида, N-гликозилированию (включая созревание N-гликанов в цистернах аппарата Гольджи), ацилированию, О-гликозилированию, протеолитическому расщеплению до GP_1 и GP_2 фуриновой протеазой; VP30 подвергаются О-гликозилированию, NP — фосфорилированию и О-гликозилированию [2, 12, 17, 18]. Синтез дочерних вРНК осуществляется белковым комплексом L, NP и VP30 и начинается с синтеза полноразмерной плюс-цепи, комплементарной вРНК, которая служит матрицей для синтеза дочерних вирусных геномов. Сборка вирионов филовирусов происходит на плазматической мембране инфицированной клетки [12, 17, 18].

Природный резервуар этих африканских вирусов, вызывающих у людей тяжёлые — вплоть до смертельных исходов — геморрагические лихорадки (см. пар. 2.3.11.2), до сих пор окончательно не установлен. Летальность, вызываемая LVMARV, достигает 25–70%, а EBOV — 50–90%. Распространение вируса происходит капельно-воздушным и контактным путём, особенно при контактах с кровью и выделениями больных. В лабораторных условиях основным источником заражения являются контаминированные режуще-колющие инструменты [1, 4, 13].

Первые случаи заболеваний, вызываемых LVMARV, возникли в Германии и Югославии (1967) в связи с завозом из Уганды зелёных мартышек (*Cercopithecus aethiops*) без клинических проявлений инфекции [19]. В 1975 г. небольшая эпидемическая вспышка лихорадки Марбург возникла в 1975 г. в Южно-Африканской Республике [11] и в Зимбабве [18]. Отдельные случаи заболевания были зарегистрированы в Кении в 1980 г. [14] и в 1987 г. [15]. Крупнейшая из известных на сегодняшний день эпидемическая вспышка лихорадки Марбург (более 100 эпизодов) имела место в 1988 г. на севере Конго [9].

Первые случаи заболевания, вызываемого EBOV, были описаны в Заире (1976) [10] и Судане (1976, 1979) [20]. В 1994 г. крупная эпидемическая вспышка (245 погибших из 346 заболевших) произошла в Конго [7]. В период 1994–1997 гг. серия локальных эпидемических вспышек прокатилась по Габону [25]. EBOV вызывает заболевание со смертельным исходом у высших приматов. Так, в 1994 г. в Кот-д'Ивуар (Западная Африка) произошло заражение человека при контакте с трупом шимпанзе [18], а в 2002–2003 г. лихорадка Эбола стала причиной смерти около 5 тыс. горилл в Заире [6]. Менее патогенный представитель рода *Ebolavirus* — RESTV — был изолирован в 1989–1990 гг. от яванских макак (*Macaca fascicularis*), завезённых в США с Филиппин [12].

Литература

1. *Борисевич И.В., Маркин В.А., Фирсова И.В. и др.* Эпидемиология, профилактика, клиника и лечение геморрагических лихорадок (Марбург, Эбола, Ласса и боливийской) // Вопр. вирусол. — 2006. — Т. 51. — № 6. — С. 4–10.
2. *Субботина Е.Л., Качко А.В., Чепурнов А.А.* Свойства белков вируса Эбола // Вопр. вирусол. — 2006. — Т. 52. — № 1. — С. 10–16.
3. *Субботина Е.Л., Чепурнов А.А.* Молекулярные механизмы репродукции вируса Эбола // Вопр. вирусол. — 2007. — Т. 52. — № 1. — С. 10–16.
4. *Титенко А.М.* Филовирусные геморрагические лихорадки // Журн. микробиол. — 2002. — № 5. — С. 116–122.
5. *Bao Y., Chetvernin V., Tatusova T.* PAirwise Sequence Comparison (PASC) and Its Application in the Classification of Filoviruses // Viruses. — 2012. — V. 4. — № 8. — P. 1318–1327.
6. *Bermejo M., Rodriguez-Teijeiro J.D., Illera G. et al.* Ebola outbreak killed 5000 gorillas // Science. — 2006. — V. 314. — P. 1564.
7. *Bonnet M.J., Akamituna P., Mazaya A.* Unrecognized Ebola hemorrhagic fever at Mosango Hospital during the 1995 epidemic in Kikwit, Democratic Republic of the Congo // Emerg. Infect. Dis. — 1998. — V. 4. — № 3. — P. 508–510.
8. *Chan S.Y., Speck R.F., Ma M.C. et al.* Distinct mechanisms of entry by envelope glycoproteins of Marburg

and Ebola (Zaire) viruses // J. Virol. — 2000. — V. 74. — № 10. — P. 4933–4937.
9. *Colebunders R., Sleurs H., Pirard P. et al.* Organization of health care during an outbreak of Marburg haemorrhagic fever in the Democratic Republic of Congo, 1999 // J. Infect. — 2004. — V. 48. — № 4. — P. 347–353.
10. *Emond R.T., Evans B., Bowen E.T. et al.* A case of Ebola virus infection // Brit. Med. J. — 1977. — V. 2. — P. 541–544.
11. *Gear J.S., Cassel G.A., Gear A.J. et al.* Outbreak of Marburg virus disease in Johannesburg // Brit. Med. J. — 1975. — V. 4. — P. 489–493
12. *Geisbert T.W., Jahrling P.B.* Use of immunoelectron microscopy to show Ebola virus during the 1989 United States epizootic // J. Clin. Pathol. — 1990. — V. 43. — P. 813–816.
13. *Jeffs B.* A clinical guide to viral haemorrhagic fevers: Ebola, Marburg and Lassa // Trop. Doct. — 2006. — V. 36. — № 1. — P. 1–4.
14. *Johnson E.D., Johnson B.K., Silverstein D. et al.* Characterization of a new Marburg virus isolated from a 1987 fatal case in Kenya // Arch. Virol. Suppl. — 1996. — V. 11. — P. 101–114.
15. *Johnson B.K., Ocheng D., Gitau L.G. et al.* Viral haemorrhagic fever surveillance in Kenya, 1980–1981 // Trop. Geogr. Med. — 1983. — V. 35. — № 1. — P. 43–47.
16. *Koellhoffer J.F., Malashkevich V.N., Harrison J.S. et al.* Crystal Structure of the Marburg Virus GP2 Core Domain in Its Postfusion Conformation // Biochemistry. — 2012. — V. 51. — № 39. — P. 7665–7675.
17. *Kuhn J.H., Bao Y., Bavari S. et al.* Virus nomenclature below the species level: a standardized nomenclature for natural variants of viruses assigned to the family Filoviridae // Arch. Virol. — 2013. — V. 158. — № 1. — P. 301–311.
18. *Kuhn J.H., Becker S., Ebihara H. et al.* Family Filoviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 665–671.
19. *Malherbe H., Strickland-Cholmley M.* Human disease from monkeys (Marburg virus) // Lancet. — 1968. — V. 1. — P. 1434.
20. *McCormick J.B., Bauer S.P., Elliott L.H. et al.* Biologic differences between strains of Ebola virus from Zaire and Sudan // J. Infect. Dis. — 1983. — V. 147. — № 2. — P. 264–267.
21. *Peterson A.T., Holder M.T.* Phylogenetic assessment of filoviruses: how many lineages of Marburg virus? // Ecol. Evol. — 2012. — V. 2. — № 8. — P. 1826–1833.
22. *Sanchez A., Kiley M.P., Holloway B.P. et al.* Sequence analysis of the Ebola virus genome: organization, genetic elements, and comparison with the genome of Marburg virus // Virus Res. — 1993. — V. 29. — № 3. — P. 215–240.
23. *Sanchez A., Rollin P.E.* Complete genome sequence of an Ebola virus (Sudan species) responsible for a 2000 outbreak of human disease in Uganda // Virus Res. — 2005. — V. 113. — № 1. — P. 16–25.
24. *Volchkov V., Volchkova V., Eckel C. et al.* Emergence of subtype Zaire Ebola virus in Gabon // Virology. — 1997. — V. 232. — № 1. — P. 139–144.
25. *Volchkov V.E., Becker S., Volchkova V.A. et al.* GP mRNA of Ebola virus is edited by the Ebola virus polymerase and by T7 and vaccinia virus polymerases // Virology. — 1995. — V. 214. — № 2. — P. 421–430.

1.2.2.2. Отряд Nidovirales (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Отряд *Nidovirales* объединяет три семейства, включающих в себя оболочечные вирусы с инфекционной односегментной линейной оцРНК$^+$, 5′-^{m7}G-кэпированной и 3′-полиаденилированной, хозяевами которых являются млекопитающие, птицы, рыбы, ракообразные и насекомые (табл. 1.2.7). К отличительным особенностям этого отряда относятся: 1) общий план строения генома и схемы репликации [3, 11]; 2) экспрессия 3′-проксимальных генов происходит через синтез «гнездовых» сгмРНК с общими 5′-LS и 3′-концами [5, 8] (отсюда и название отряда: от лат. *nidus* — гнездо); 3) RdRp и Hel всех представителей отряда гомологичны, что позволяет предполагать наличие общего предшественника [2, 4]; 4) репликация происходит в цитоплазматических везикулах, двухслойные мембраны которых формируются в сети ЭР инфицированной клетки [8, 11].

Представители отряда *Nidovirales* имеют самые крупные РНКовые геномы: *Coronaviridae* — 26–32 тыс. н.о.; *Roniviridae* — 26–27 тыс. н.о.; *Arteriviridae* — 12–16 тыс. н.о. Структура генома: 5′-^{m7}G-кэп — LS (15–90 н.о.), включающая TRS (5–10 н.о.) и представляющая собой 5′-фрагмент более протяжённой 5′-UTR, — ORF1a/1b — группа ORF 3′-проксимальных генов, каждый из которых 5′-праймирован TRS, — 3′-UTR — poly(A) (рис. 1.2.27). Последовательности 5′-UTR длиной 150–200 н.о. (*Arteriviridae*), 200–600 н.о. (*Coronavirinae*), 800–900 н.о. (*Torovirus*), 70–200 н.о. (*Roniviridae*) и 3′-UTR длиной 60–150 н.о. (*Arteriviridae*), 200–500 н.о. (*Coronaviridae*), 200–300 н.о. (*Roniviridae*) со-

Таблица 1.2.7

Таксономическая структура отряда *Nidovirales*

Семейство	Подсемейство	Род	Хозяева	Прототипный вирус
Arteriviridae		*Arterivirus*	Млекопитающие	EAV (equine arteritis virus — вирус артериита лошадей)
Coronaviridae	*Coronavirinae*	*Alphacoronavirus*	Млекопитающие (включая человека)	AlphaCoV 1 (alphacoronavirus 1 — альфа-коронавирус 1)
		Betacoronavirus	Млекопитающие (включая человека)	MCoV (murine coronavirus — коронавирус мышиных)
		Gammacoronavirus	Птицы, млекопитающие	ACoV (avian coronavirus — коронавирус птиц)
		Deltacoronavirus	Птицы, млекопитающие	BuCoV HKU11 (bulbul coronavirus HKU11 — коронавирус соловьёв HKU11)
	Torovirinae	*Torovirus*	Млекопитающие (включая человека)	EToV (equine torovirus — торовирус лошадей)
		Bafinivirus	Рыбы	WBV (white beam virus — вирус густер)
Roniviridae		*Okavirus*	Ракообразные, насекомые	GAV (gill-associated virus — вирус, поражающий жабры креветок)

держат регуляторные элементы, способные влиять на биологические свойства (в том числе вирулентность) нидовирусов [6, 9, 11].

Вирионная РНК нидовирусов выступает в качестве мРНК для крупных полипептидов pp1a и pp1ab, которые считываются рибосомами инфицированной клетки с ORF1a и ORF1a/1b соответственно. Большинство рибосом считывают ORF1a, однако 20–30% рибосом пропускают стоп-сигнал ORF1a, достигнув расположенного перед ним и образующего шпильку RFS, смещают рамку считывания на –1 н.о. относительно ORF1a и продолжают считывать ORF1a/1b, синтезируя pp1ab [1]. ORF1a/1b охватывает порядка 60% генома, и полипротеины pp1a и pp1ab имеют гигантские размеры — более 2000 и 7000 а.о. соответственно. Однако pp1a и pp1ab никогда не наблюдаются в инфицированной клетке в интактном виде и подвергаются котрансляционному протеолизу с образованием от 12 (*Arteriviridae*) до 16 (*Coronaviridae*) неструктурных белков, обозначаемых как nsp1, nsp2, ... и т.д., считая с N-конца (однако по-прежнему допускаются и индивидуальные исторически сложившиеся названия). Консервативными для всех нидовирусов являются CL^{pro}, RdRp и Hel [6, 12]. Некоторые белки — продукты процессинга pp1a и pp1ab — связываются с ЭР и видоизменяют его мембрану, формируя двухслойные везикулы, в которых протекают поздние этапы репликации вируса [7, 11].

Используя вгРНК$^+$ в качестве матрицы, RdRp синтезирует комплементарную ей полноразмерную гРНК$^-$, с которой, в свою очередь, синтезируются новые копии гРНК$^+$ (см. рис. 1.2.27, *Б*). Кроме того, используя 3′-конец гРНК$^+$ в качестве матрицы, RdRp синтезирует сгРНК$^-$ с разрывом цепи: всякий раз достигая TRS, полимераза может проследовать дальше или же скачкообразно переместиться к 5′-проксимальному TRS с последующим синтезом последовательности, комплементарной LS. Такие сгРНК$^-$ используются затем в качестве матрицы для непрерывного синтеза сгмРНК, все из которых содержат одинаковые 5′-LS и 3′-концы (см. рис. 1.2.27, *В*). Синтез сгРНК$^-$ с переносом цепи на 5′-LS отсутствует у *Roniviridae*: вместо TRS на 5′-концах ORF, следующих за ORF1a/1b, присутствуют IGS-последовательности, служащие сигналами терминации синтеза сгРНК$^-$ и промоторами синтеза комплементарных сгмРНК$^+$ (см. рис. 1.2.27, *Г*). Вирусы рода *Torovirus* используют смешанную стратегию (см. рис. 1.2.32): ORF2, которая содержит на 5′-конце комбинацию DTE и TP, функционально аналогичную TRS, транс-

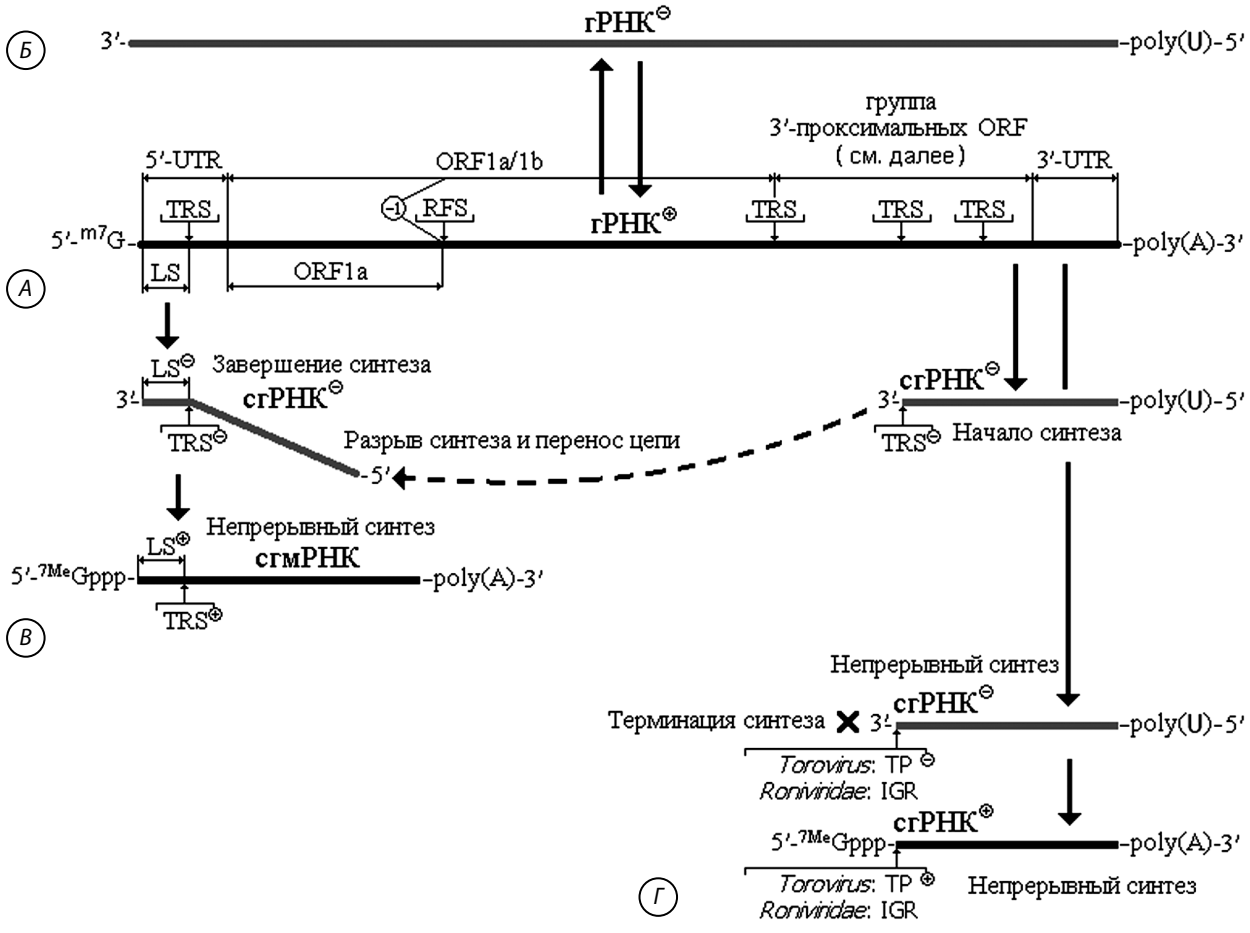


Рис. 1.2.27. Функционирование генома вирусов из отр. *Nidovirales*:

А — общий план строения генома; *Б* — репликация гРНК$^+$ → гРНК$^-$ → гРНК$^+$; *В* — синтез «гнездовых» сгмРНК на матрице сгРНК$^-$, синтезируемых с разрывом и переносом цепи под контролем TRS (для *Arteriviridae*, *Coronavirinae* и *Bafinivirus*); *Г* — синтез «гнездовых» сгмРНК на матрице сгРНК$^-$, синтезируемых без разрыва и переноса цепи под контролем TP (для *Torovirus* и *Roniviridae*)

крибируется с разрывом цепи (см. рис. 1.2.27, *В*); остальные сгмРНК синтезируются без разрыва цепи (см. рис. 1.2.27, *Г*), имея на 5′-концах ORF TP-последовательности, функционально аналогичные IGS ронивирусов [3, 8]. Как правило, сгмРНК$^+$ моноцистронны, хотя возможны и бицистронные сгмРНК$^+$ (см. рис. 1.2.29; 1.2.31; 1.2.33). Синтез РНК асимметричен: и гРНК$^+$, и сгмРНК$^+$ намного превосходят содержание комплементарных РНК$^-$ [10].

Литература

1. *Baranov P.V., Henderson C.M., Anderson C.B. et al.* Programmed ribosomal frameshifting in decoding the SARS-CoV genome // Virology. — 2005. — V. 332. — № 2. — P. 498–510.
2. *Cowley J.A., Dimmock C.M., Spann K.M. et al.* Gill-associated virus of Penaeus monodon prawns: an invertebrate virus with ORF1a and ORF1b genes related to arteri- and coronaviruses // J. Gen. Virol. — 2000. — V. 81. — P. 1473–1484.
3. *de Groot R.J., Cowley J.A., Enjuanes I. et al.* Order Nidovirales // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 785–795.
4. *den Boon J.A., Snijder E.J., Chirnside E.D. et al.* Equine arteritis virus is not a togavirus but belongs to the coronaviruslike superfamily // J. Virol. — 1991. — V. 65. — P. 2910–2920.

5. *Dufour D., Mateos-Gomez P.A., Enjuanes L. et al.* Structure and functional relevance of a transcription-regulating sequence involved in coronavirus discontinuous RNA synthesis // J. Virol. — 2011. — V. 85. — № 10. — P. 4963–4973.
6. *Gorbalenya A.E., Enjuanes L., Ziebuhr J. et al.* Nidovirales: evolving the largest RNA virus genome // Virus Res. — 2006. — V. 117. — № 1. — P. 17–37.
7. *Knoops K., Bárcena M., Limpens R.W. et al.* Ultrastructural characterization of arterivirus replication structures: reshaping the endoplasmic reticulum to accommodate viral RNA synthesis // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 5. — P. 2474–2487.
8. *Pasternak A.O., Spaan W.J., Snijder E.J.* Nidovirus transcription: how to make sense?.. // J. Gen. Virol. — 2006. — V. 87. — P. 1403–1421.
9. *Sawicki S.G.* Coronavirus Genome Replication // In: Viral genome replication / Eds. C.E. Cameron, M. Gotte, K.D. Raney. — Springer Science, 2009. — P. 25–39.
10. *Sidell S.G., Ziebuhr J., Snijder E.J.* Coronaviruses, toroviruses, and arteriviruses // In: Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Virology Volume / Eds. B.W. Mahy and V. ter Meulen. — London: Hodder Arnold, 2005. — P. 823–856.
11. *Snijder E.J., Siddell S.G., Gorbalenya A.E.* The order Nidovirales // In: Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Virology Volume / Eds. B.W. Mahy and V. ter Meulen. — London: Hodder Arnold, 2005. — P. 390–404.
12. *Woo P.C., Lau S.K., Lam C.S. et al.* Comparative analysis of complete genome sequences of three avian coronaviruses reveals a novel group 3c coronavirus // J. Virol. — 2009. — V. 83. — № 2. — P. 908–917.

1.2.2.2.1. Артеривирусы (*Arteriviridae*)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от названия прототипного вируса и включает единственный род ***Arterivirus***, в состав которого входят вирус артериита лошадей (EAV — equine arteritis virus) (прототипный); вирус повышения уровня лактатдегидрогеназы мышей (LDV — lactate dehydrogenase-elevating virus); вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней (PRRSV — porcine reproductive and respiratory syndrome virus); вирус геморрагической лихорадки обезьян (SHFV — simian hemorrhagic fever virus). Серологическая кросс-реактивность между различными вирусами рода *Arterivirus* отсутствует, а межштаммовые серологические отличия незначительны. Для PRRSV описаны два серотипа (европейский и североамериканский [16]).

Для вирионов артеривирусов $s_{20,w}$ = 200–300 S; ρ_{Sac} = 1,13–1,17 г/см^3. Артеривирусы устойчивы при pH 6,0–7,5. Инактивируются жирорастворяющими агентами и неионными детергентами [11, 17].

Вирионы артеривирусов сфероидной формы (45–60 нм; незначительная доля вирионов имеет размеры 60–75 нм) и снабжены липидной оболочкой без выраженных на ЭМ-фотографиях пепломеров (рис. 1.2.28, *А, Б*). В состав вириона входят мажорный поверхностный гликопротеин GP5 (199–278 а.о.); три минорных поверхностных гликопротеина GP2 (227–256 а.о.), GP3 (163–265 а.о.) и GP4 (152–183 а.о.), образующие гетеротример GP2×GP3×GP4; мажорный трансмембранный белок M (162–174 а.о.), формирующий комплекс M-GP5 посредством ковалентной дисульфидной связи; минорный трансмембранный белок E (67–80 а.о.), который миристелирован и способен формировать ионные каналы. Нуклеокапсид имеет икосаэдрическую симметрию и формируется фосфорилированным белком N (110–128 а.о.), взаимодействующим с оц вгРНК$^+$ (12,7–15,7 тыс. н.о.), структура которой описана в пар. 1.2.2.2 (см. рис. 1.2.27, *А*; 1.2.29) [10, 11, 16–19, 21]. Белок GP5 содержит основные нейтрализующие эпитопы. Менее «сильные» нейтрализующие эпитопы содержатся в белке GP4 [4].

Начальной стадией взаимодействия артеривирусов с клеткой-мишенью является связывание гетеродимера M-GP5 сначала с клеточным рецептором — гепарансульфатпротеогликаном, а затем с корецептором — сиалоадгезином. Необходимым условием связывания является наличие сиаловой кислоты в составе полисахаридных цепочек, гликозилирующих GP5 (причём α2-3-сиалозиды приводят к более эффективному связыванию с клеточным рецептором по сравнению с α2-6-сиалозидами) [9, 20]. Связывание с рецептором приводит к клатринопосредованному эндоцитозу, после чего внутренняя среда эндосомы закисляется под действием клеточного катепсина E и нуклеокапсид попадает в цитоплазму [14]. Последующие стадии реп-

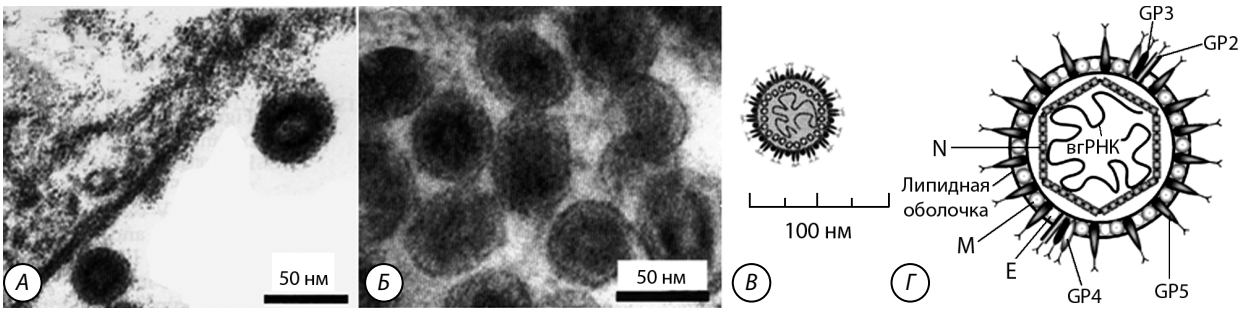


Рис. 1.2.28. Морфология вириона представителей *Arteriviridae* [11, 17, 21]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов EAV (*Arterivirus*); *Б* — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов PRRSV (*Arterivirus*); *В* — схематическое изображение вириона; *Г* — расположение субъединиц вириона (подробно см. в тексте)

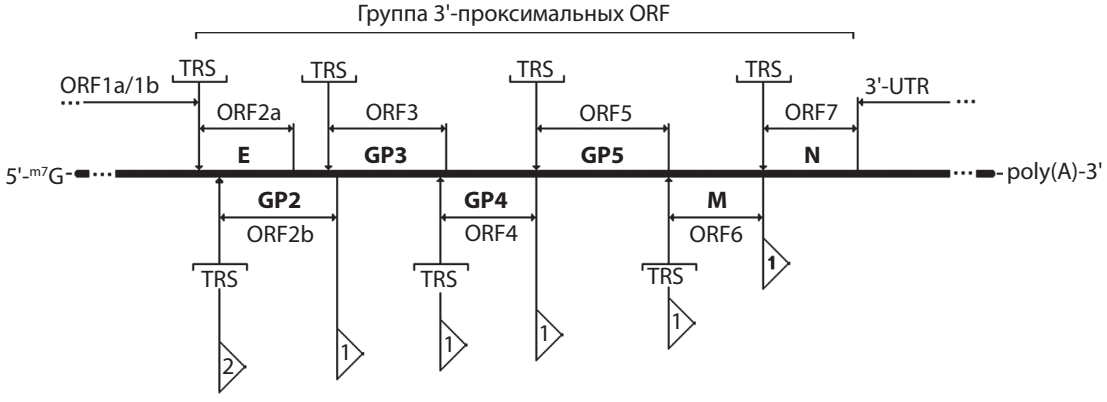


Рис. 1.2.29. Структура 3′-проксимальной области ORF структурных белков *Arteriviridae*. Знаком $\triangleright n$ обозначено начало сгмРНК, содержащей *n* цистронов

ликации артеривирусов являются общими для всего отряда *Nidovirales* (см. пар. 1.2.2.2). Полипротеин pp1ab *Arteriviridae* процессируется в 12 неструктурных белков: nsp1, nsp2 и nsp4 — протеиназы (PLP1, PLP2 и SP соответственно) (nsp1 дополнительно подавляет продукцию ИФН); nsp3, nsp5, nsp6, nsp7, nsp8 — интегральные мембранные белки, участвующие в формировании везикул из мембран ЭР; nsp9 — RdRp; nsp10 — Hel; nsp11 — NendoU [7, 10, 11]. Семь структурных белков 3′-проксимальной области генома транслируются с 6 сгмРНК, так как наиболее протяжённая сгмРНК бицистронна (E/GP2) (см. рис. 1.2.29) [10, 11, 17, 21].

Артеривирусы передаются горизонтальным и вертикальным путями. Горизонтальная передача осуществляется капельно-воздушным (EAV и PRRSV) и половым (EAV и PRRSV) путём, через кровь и выделения (LDV, PRRSV и SHFV). Артеривирусы поражают клетки моноцитарного ряда узкого видового спектра хозяев, приводя к снижению содержания моноцитов/макрофагов и вызывая разнообразную симптоматику: поражения респираторного тракта (EAV и PRRSV), внутриутробную гибель плода (PRRSV), аборты (EAV и PRRSV), полиомиелит (LDV) и геморрагические лихорадки (SHFV). Представители *Arteriviridae* приводят к развитию как персистирующих, так и острых инфекций, часто смертельно опасных для своих хозяев. Например, EAV этиологически связан с артериитом лошадей и ослов, который выражается в диссеминированном поражении мелких артерий (в особенности

слепой и ободочной кишок, лёгких, капсулы надпочечников и селезёнки), развитии воспаления, сужении и облитерации просвета (облитерирующем эндартериите), что приводит к отёкам внутренних органов, конечностей и живота, вплоть до некрозов и инфарктов, а также к абортам жеребых кобыл [2, 3, 15]. LDV, широко распространённый в популяциях лабораторных мышей, приводит к высокой стойкой виремии, незначительному снижению клеточного иммунитета и изменению клиренса дегидрогеназ крови, но без выраженных клинических проявлений. Вместе с тем у некоторых линий мышей LDV способен вызывать полиомиелит и гломерулонефрит [6, 22]. Инфекция PRRSV у свиней может приводить к поздним абортам, преждевременным родам, рождению мёртвых, мумифицированных или нежизнеспособных поросят, гибели новорождённых поросят и поражению органов дыхания у поросят-отъёмышей и в группах доращивания [1, 2, 8, 18, 20]. SHFV этиологически связан со спорадическими эпизоотиями среди содержащихся в неволе африканских обезьян (мартышек-гусар (*Erythrocebus patas*), африканских зелёных мартышек (*Cercopithecus aethiops*), бабуинов (*Papio cynocephalus*)) и азиатских макак рода *Macaca* [12]. В природных биоценозах SHFV изолирован от красных колобусов (*Procolobus rufomitratus*) в Уганде [13]. Представители *Arteriviridae* распространены повсеместно и некоторые из них (EAV и PRRSV) наносят серьёзный экономический ущерб [2, 8]. Инфицирование людей в настоящее время не установлено, однако SHFV рассматривается в качестве потенциально опасного агента, имеющего эпидемический потенциал [5, 12].

Литература

1. *Байбиков Т.З.* Репродуктивно-респираторный синдром свиней // Вет. врач. — 2000. — № 2. — С. 20–24.
2. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В., Фомина Н.В.* Вирусные болезни животных. — М.: ВНИИТИБП, 1998. — 928 с.
3. *Юров К.П.* Вирусный артериит лошадей // Рос. ветер. журн. Сельскохоз. животные. — 2006. — № 3. — С. 27–29.
4. *Balasuriya U.B., MacLachlan N.J.* The immune response to equine arteritis virus: potential lessons for other arteriviruses // Vet. Immunol. Immunopathol. — 2004. — V. 102. — № 3. — P. 107–129.
5. *Borio L., Inglesby T., Peters C.J. et al.* Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management // J. Amer. Med. Assoc. — 2002. — V. 287. — P. 2391–2405.
6. *Carlson-Scholz J.A., Garg R., Compton S.R. et al.* Poliomyelitis in MuLV-infected ICR-SCID mice after injection of basement membrane matrix contaminated with lactate dehydrogenase-elevating virus // Comp. Med. — 2011. — V. 61. — № 5. — P. 404–411.
7. *Chen Z., Lawson S., Sun Z. et al.* Identification of two auto-cleavage products of nonstructural protein 1 (nsp1) in porcine reproductive and respiratory syndrome virus infected cells: nsp1 function as interferon antagonist // Virology. — 2010. — V. 398. — № 1. — P. 87–97.
8. *Cho J.G., Deen J., Dee S.A.* Influence of isolate pathogenicity on the aerosol transmission of Porcine reproductive and respiratory syndrome virus // Can. J. Vet. Res. — 2007. — V. 71. — № 1. — P. 23–27.
9. *Delrue I., Van Gorp H., Van Doorsselaere J. et al.* Susceptible cell lines for the production of porcine reproductive and respiratory syndrome virus by stable transfection of sialoadhesin and CD163 // BMC Biotechnol. — 2010. — V. 10. — P. 48.
10. *Dokland T.* The structural biology of PRRSV // Virus Res. — 2010. — V. 154. — № 1–2. — P. 86–97.
11. *Faaberg K.S., Balasuriya U.B., Brinton M.A. et al.* Family Arteriviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 796–805.
12. *Johnson R.F., Dodd L.E., Yellayi S. et al.* Simian hemorrhagic fever virus infection of rhesus macaques as a model of viral hemorrhagic fever: clinical characterization and risk factors for severe disease // Virology. — 2011. — V. 421. — № 2. — P. 129–140.
13. *Lauck M., Hyeroba D., Tumukunde A. et al.* Novel, divergent simian hemorrhagic fever viruses in a wild Ugandan red colobus monkey discovered using direct pyrosequencing // PLoS One. — 2011. — P. e19056.
14. *Misinzo G.M., Delputte P.L., Nauwynck H.J.* Involvement of proteases in porcine reproductive and respiratory syndrome virus uncoating upon internalization in primary macrophages // Vet. Res. — 2008. — V. 39. — № 6. — P. 55.
15. *Miszczak F., Legrand L., Balasuriya U.B. et al.* Emergence of novel equine arteritis virus (EAV) variants during persistent infection in the stallion: origin of the 2007 French EAV outbreak was linked to an EAV strain present in the semen of a persistently infected carrier stallion // Virology. — 2012. — V. 423. — № 2. — P. 165–174.

16. *Plagemann P.G.W.* Porcine reproductive and respiratory syndrome virus: origin hypothesis // Emerg. Infect. Dis. — 2003. — V. 9. — № 8. — P. 903–908.
17. *Snijder E.J., Brinton M.A., Faaberg K.S. et al.* Family Arteriviridae // In: Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / Eds. C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff, et al. — Elsevier Academic Press, 2005. — P. 965–974.
18. *Song B.H., Kim J.M., Kim J.K. et al.* Packaging of porcine reproductive and respiratory syndrome virus replicon RNA by a stable cell line expressing its nucleocapsid protein // J. Microbiol. — 2011. — V. 49. — № 3. — P. 516–523.
19. *Spilman M.S., Welbon C., Nelson E. et al.* Cryo-electron tomography of porcine reproductive and respiratory syndrome virus: organization of the nucleocapsid // J. Gen. Virol. — 2009. — V. 90. — Pt. 3. — P. 527–535.
20. *Van Breedam W., Van Gorp H., Zhang J.Q. et al.* The M/GP(5) glycoprotein complex of porcine reproductive and respiratory syndrome virus binds the sialoadhesin receptor in a sialic acid-dependent manner // PLoS Pathog. — 2010. — V. 6. — № 1. — P. e1000730.
21. *Wieringa R., de Vries A.A., van der Meulen J. et al.* Structural protein requirements in equine arteritis virus assembly // J. Virol. — 2004. — V. 78. — № 23. — P. 13019–13027.
22. *Zitterkopf N.L., McNeal D.W., Eyster K.M. et al.* Lactate dehydrogenase-elevating virus induces apoptosis in cultured macrophages and in spinal cords of C58 mice coincident with onset of murine amyotrophic lateral sclerosis // Virus Res. — 2004. — V. 106. — № 1. — P. 35–42.

1.2.2.2.2. Коронавирусы (*Coronaviridae*)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от лат. *corona* — корона, так как на ЭМ-фотографиях пепломеры создают вокруг оболочки вирионов выраженное зубчатое обрамление. *Coronaviridae* включает 2 подсемейства: *Coronavirinae* и *Torovirinae*. Первое подразделяется на 4 рода: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, *Deltacoronavirus*. *Torovirinae* подразделяется на 2 рода: *Torovirus* (от лат. *torus* — вздутие, узел — из-за кренделообразной формы вирионов) и *Bafinivirus* (от англ. BAcilliform FIsh NIdoviruses — бациллоподобные нидовирусы рыб). Серологическая кросс-реактивность между родами отсутствует.

Alphacoronavirus: альфакоронавирус 1 (AlphaCoV 1 — alphacoronavirus 1)[53] (прототипный); альфакоронавирус 2 (AlphaCoV 2 — alphacoronavirus 2)[54]; коронавирус человека 229E (HCoV 229E — human coronavirus 229E); коронавирус человека NL63 (HCoV NL63 — human coronavirus NL63); коронавирус длиннокрылов 1 (Mi-BatCoV 1 — *Miniopterus* bat coronavirus 1); коронавирус длиннокрылов HKU8 (Mi-BatCoV HKU8 — *Miniopterus* bat coronavirus HKU8); вирус эпизоотической диареи свиней (PEDV — porcine epidemic diarrhea virus); коронавирус подковоносов HKU2 (Rh-BatCoV HKU2 — *Rhinolophus* bat coronavirus HKU2); коронавирус домовых гладконосов 512 (Sc-BatCoV 512 — *Scotophilus* bat coronavirus 512).

Betacoronavirus: коронавирус мышиных (MCoV — murine coronavirus)[55] (прототипный); бетакоронавирус 1 (BetaCoV 1 — Betacoronavirus 1)[56]; коронавирус человека HKU1 (HCoV HKU1 — human coronavirus HKU1); коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (БВРС) (MERS-CoV — Middle East respiratory syndrome coronavirus); коронавирус нетопырей HKU5 (Pi-BatCoV HKU5 — *Pipistrellus* bat coronavirus HKU5); коронавирус кроликов HKU14 (RbCoV HKU14 — rabbit

[53] AlphaCoV 1 включает в качестве подвидов следующие ранее самостоятельные вирусы: коронавирус собак (CCoV — canine coronavirus); коронавирус кошек (FCoV — feline coronavirus); респираторный вирус свиней (PRCV — porcine respiratory coronavirus); вирус трансмиссивного гастроэнтерита свиней (TGEV — transmissible gastroenteritis virus).

[54] AlphaCoV 2 включает в качестве подвидов ранее самостоятельные вирусы: коронавирус энтерита хорьков (FRECoV — ferret enteric coronavirus); коронавирус системного воспаления хорьков (FRSCoV — ferret systemic virus); коронавирус норок (MiCoV — mink coronavirus).

[55] MCoV включает в качестве подвидов следующие ранее самостоятельные вирусы: вирус гепатита мышей (MHV — murine hepatitis virus); коронавирус крыс (RtCoV — rat coronavirus).

[56] BetaCoV 1 включает в качестве подвидов следующие ранее самостоятельные вирусы: коронавирус крупного рогатого скота (BCoV — bovine coronavirus); коронавирус лошадей (ECoV — equine coronavirus); коронавирус человека OC43 (HCoV OC43 — human coronavirus OC43); гемагглютинирующий вирус энцефаломиелита свиней (PHEV — porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus).

coronavirus HKU14); коронавирус ночных крыланов HKU9 (Ro-BatCoV HKU9 — *Rousettus* bat coronavirus HKU9); ТОРС-ассоциированный коронавирус (SARS-CoV — SARS coronavirus)[57]; коронавирус косолапых кожанов HKU4 (Ty-BatCoV HKU4 — *Tylonycteris* bat coronavirus HKU4). *Betacoronavirus* подразделяется на 4 подрода: A (BetaCoV 1, HCoV HKU1, MCoV, RbCoV HKU14); B (SARS-CoV); C (MERS-CoV, Pi-BatCoV HKU5, Ty-BatCoV HKU4); D (Ro-BatCoV HKU9).

Gammacoronavirus: коронавирус птиц (ACoV — avian coronavirus)[58] (прототипный); коронавирус озёрных чаек (BHGCoV — black-headed gull coronavirus); коронавирус белух SW1 (BWCoV SW1 — beluga whale coronavirus SW1); коронавирус уток (DCoV — duck coronavirus); коронавирус гусей (GCoV — goose coronavirus); коронавирус голубей (PCoV — pigeon coronavirus); коронавирус фазанов (PhCoV — pheasant coronavirus).

Deltacoronavirus: коронавирус соловьёв HKU11 (BuCoV HKU11 — bulbul coronavirus HKU11) (прототипный); коронавирус азиатских леопардов (ALCCoV — Asian leopard cat coronavirus); коронавирус камышниц (CMCoV HKU21 — common moorhen coronavirus HKU21); коронавирус сорочьих славок HKU18 (MRCoV HKU18 — magpie robin coronavirus HKU18); коронавирус астрильд HKU13 (MuCoV HKU13 — munia coronavirus HKU13); коронавирус квакв (NHCoV HKU19 — night heron coronavirus HKU19); коронавирус попугаев (PaCoV — parrot coronavirus); коронавирус свиней HKU15 (PCoV HKU15 — porcine coronavirus HKU15); коронавирус больших бакланов (PhCCoV — *Phalacrocorax carbo* coronavirus); коронавирус воробьёв HKU17 (SpCoV HKU17 — sparrow coronavirus HKU17); коронавирус дроздов (ThCoV — thrush coronavirus); коронавирус свиязей HKU20 (WCoV HKU20 — wigeon coronavirus HKU20); коронавирус белоглазок HKU16 (WYCoV HKU16 — white-eye coronavirus HKU16).

Torovirus: торовирус лошадей (EToV — equine torovirus)[59]; торовирус крупного рогатого скота (BToV — bovine torovirus)[60]; торовирус человека (HToV — human torovirus); торовирус свиней (PToV — porcine torovirus)[61].

Bafinivirus: вирус густер (WBV — white beam virus) (прототипный); нидовирус тупоголовых гольянов (FHMNV — fathead minnow nidovirus).

Неклассифицированные коронавирусы: вирус Рунде (RNDV — Runde virus).

Масса вирионов *Coronaviridae* порядка 400 МДа; ρ_{CsCl} = 1,23–1,24 г/см^3, ρ_{Sac} = 1,15–1,20 г/см^3; $s_{20,w}$ = 300–500 S. Вирусы инактивируются жирорастворяющими агентами и неионными детергентами, формальдегидом, окислителями и УФ [14, 30].

Вирион имеет сфероидную (120–160 нм) (*Coronavirinae*) (рис. 1.2.30, *А–Г*), бациллоподобную (170–200 × 75–88 нм) (*Bafinivirus*) (см. рис. 1.2.30, *Д*) или кренделеобразную (100–140 × 35–50) (*Torovirus*) (см. рис. 1.2.30, *Е*) форму и снабжён липидной оболочкой с отчётливо различимыми на ЭМ-фотографиях булавовидными пепломерами длиной 5–10 нм, формируемыми тримерами белка S (180–220 кДа, 1128–1472 а.о.). Представители *Torovirus* и *Betacoronavirus* подрода A содержат дополнительный поверхностный гликопротеин HE (65 кДа), обладающий гемаг-

[57] SARS-CoV включает в качестве подвидов следующие ранее самостоятельные вирусы: ТОРС-ассоциированный коронавирус китайских хорьковых барсуков (SARSr CFBCoV — SARS-related Chinese ferret-badger coronavirus); ТОРС-ассоциированный коронавирус пальмовых циветт (SARSr CiCoV — SARS-related palm civet coronavirus); ТОРС-ассоциированный коронавирус человека (SARSr HCoV — SARS-related human coronavirus), или вирус Урбани (названный в честь итальянского врача Carlo Urbani — первооткрывателя ТОРС, погибшего в процессе исследований); ТОРС-ассоциированный коронавирус подковоносов (SARSr Rh-BatCoV — *Rhinolophus* bat SARS-related coronavirus).

[58] ACoV включает в качестве подвидов следующие ранее самостоятельные вирусы: вирус инфекционного бронхита кур (IBV — infectious bronchitis virus); коронавирус индюков (TCoV — turkey coronavirus).

[59] EToV синонимичен вирусу Берн (BEV — Berne virus) (устар.).

[60] BToV синонимичен вирусу Бреда (BREV — Breda virus) (устар.).

[61] PToV синонимичен вирусу Маркело (Markelo virus) (устар.).

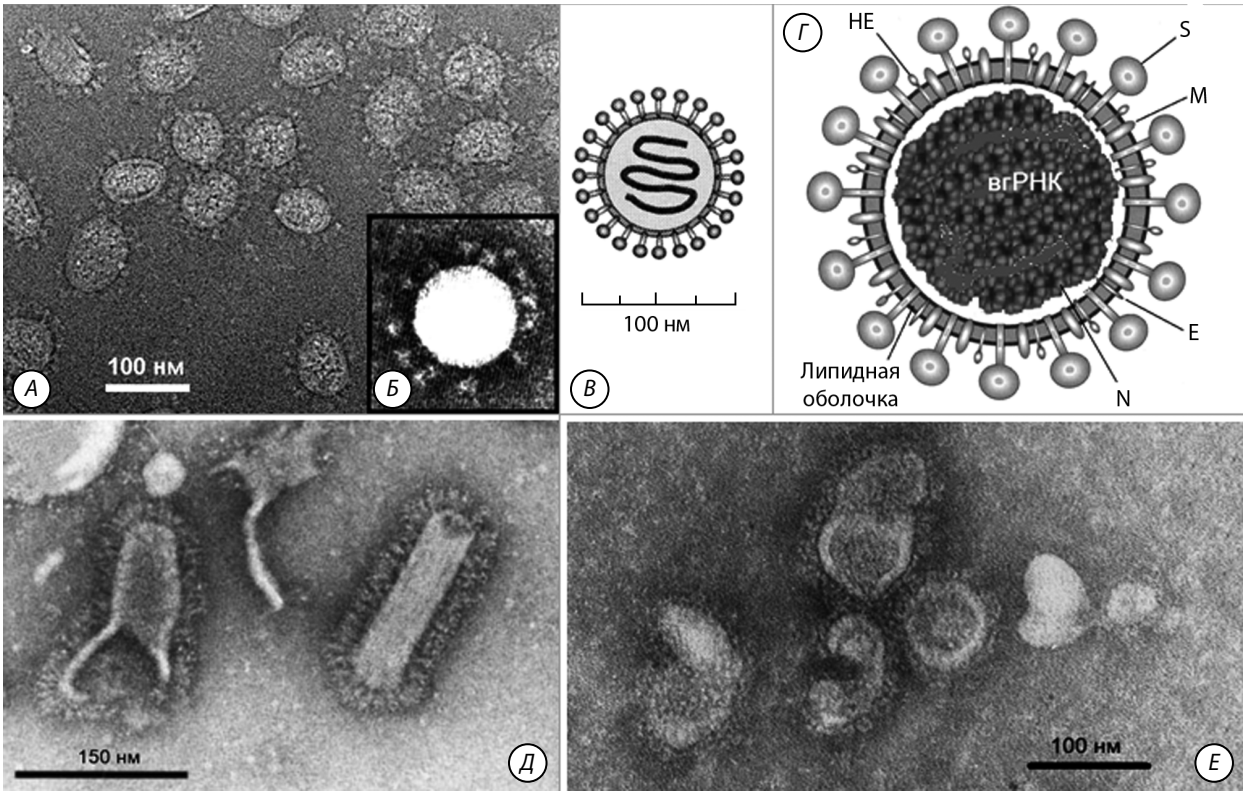


Рис. 1.2.30. Морфология вириона представителей *Coronaviridae* [14, 21, 28, 30]:
А–Г — Coronavirinae: *А* — ЭМ-фотография (криотехнология) вирионов SARS-CoV (*Betacoronavirus*); *Б* — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вириона SARS-CoV (*Betacoronavirus*); *В* — схематическое изображение вириона; *Г* — расположение субъединиц вириона. *Д–Е — Torovirinae*: *Д* — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов WBV (*Bafinivirus*); *Е* — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов HToV (*Torovirus*)

глютинирующей и эстеразной активностью[62]. Трансмембранный белок M (23–35 кДа) имеет трёхзаходную $N^{exo}C^{endo}$-топологию, однако у AlphaCoV 1 дополнительно встречается белок M в четырёхзаходной $N^{endo}C^{exo}$-топологии (т.н. M′). Белок E (9–12 кДа, 74–109 а.о.) (выявлен только у *Coronavirinae*), пентамеры которого способны формировать ионные каналы, содержится в количестве всего нескольких копий на вирион, но является важным фактором вирулентности. Нуклеокапсид (60–70 нм) имеет спиральную симметрию и формируется фосфорилированным белком N (50–60 кДа, 349–470 а.о.) в комплексе с оц вгРНК$^+$ (26,4–31,7 тыс. н.о.[63]), структура которой описана в пар. 1.2.2.2 (см. рис. 1.2.27, *А*; 1.2.31–1.2.33) [2, 11, 14, 17, 28, 30, 39, 41].

Инфицирование коронавирусами вызывает появление высокотитражных сывороток против эпитопов, расположенных на S-, M-, N- и HE-антигенах. S- и HE-белки имеют основные эпитопы для нейтрализующих антител; M- и N-белки содержат менее эффективные нейтрализующие детерминанты, однако наибольший защитный эффект при иммунизации достигается при сочетанном использовании S- и N-белков. Антитела против M-белка выявляются в реакции связывания комплемента. Антигемагглютинирующие антитела связываются с эпитопами S- и HE-белков. Детерминанты клеточного

[62] HE коронавирусов — так же как и первая субъединица HEF FLUCV (*Orthomyxoviridae*, *Influenza C virus*), с которой HE высокогомологична — является ферментом, отщепляющим терминальные остатки O-ацетилированной нейраминовой кислоты от полисахаридных цепочек.

[63] BWCoV SW1 является вирусом с крупнейшим из известных науке РНК-геномом: 31 686 н.о.

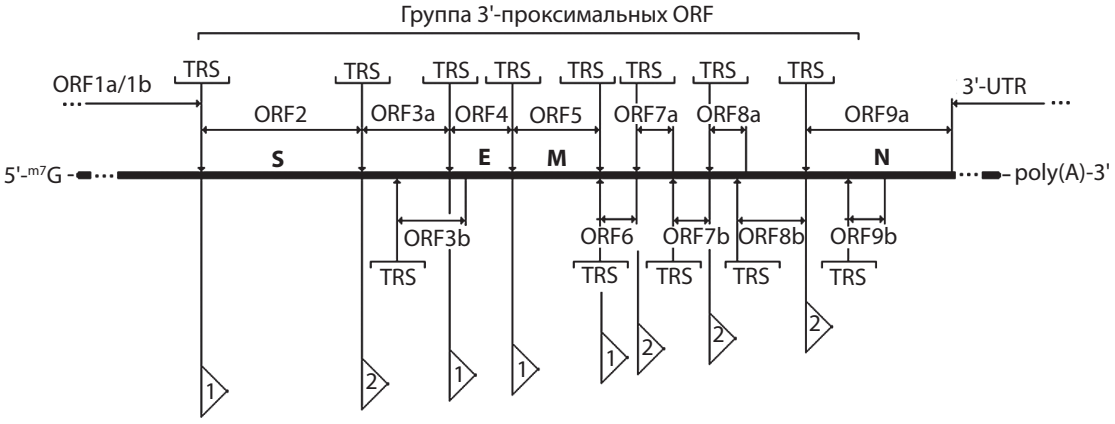


Рис. 1.2.31. Структура 3′-проксимальной области ORF *Coronavirinae* на примере SARS-CoV [16, 19, 27, 31, 42]. Знаком $\langle n \rangle$ обозначено начало сгмРНК, содержащей *n* цистронов. Структурные белки: S, E, M, N (подробно см. в тексте). Акцессорные белки: asp3a, asp3b, asp6, asp7b — фрагментируют мембраны ЭР и формируют двухслойные везикулы (asp3b — дополнительно угнетает продукцию ИФН); asp7a, asp8a — ингибируют синтез клеточных белков; asp9b — участвует в формировании вирусной частицы

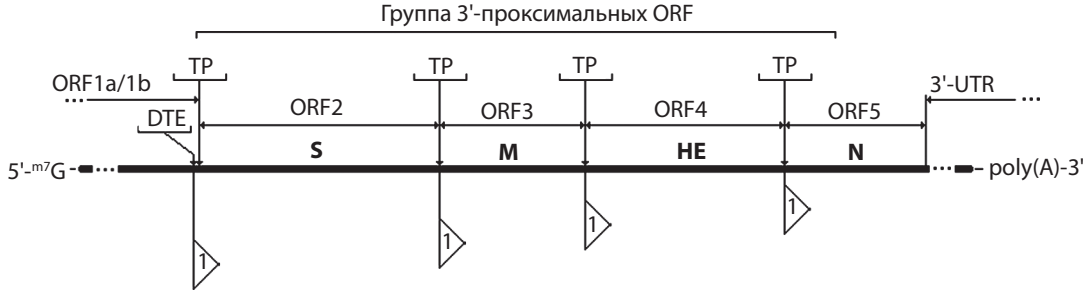


Рис. 1.2.32. Структура 3′-проксимальной области ORF *Torovirus* на примере EToV [14]. Знаком $\langle n \rangle$ обозначено начало сгмРНК, содержащей *n* цистронов. Содержащая ORF2 сгмРНК синтезируется с разрывом цепи (см. рис. 1.2.27, *В*) и содержит 5′-LS, так как комбинация DTE и TP функционально аналогична TRS; остальные сгмРНК синтезируются без разрыва цепи (см. рис. 1.2.27, *Г*)

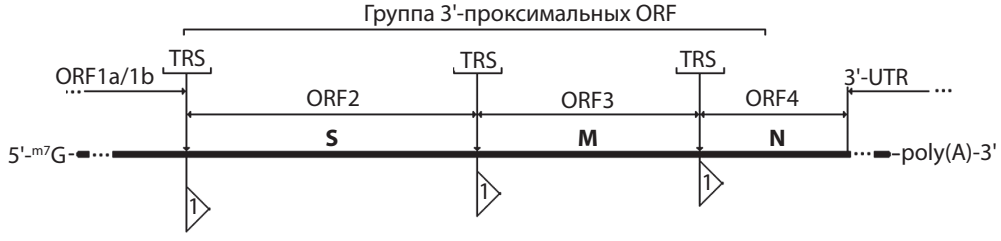


Рис. 1.2.33. Структура 3′-проксимальной области ORF *Bafinivirus* на примере WBV [14, 17]. Знаком $\langle n \rangle$ обозначено начало сгмРНК, содержащей *n* цистронов

иммунного ответа находятся в составе N-белка [9, 14, 29, 30].

Основными клетками-мишенями коронавирусов являются эпителиальные клетки и макрофаги, имеющие на своей поверхности рецепторы, с которыми взаимодействуют поверхностный S-белок вируса: ACE2 (HCoV NL63, SARS-CoV), APN (CD13) (AlphaCoV 1, HCoV 229E), CEACAM1 (MCoV), или полисахариды, α2-3-терминированные остатком O-ацетилированных сиаловых кислот (ACoV, PhCoV, BetaCoV 1) [5, 23, 30, 38]. Последующие стадии репликации являются общими для всего отряда *Nidovirales* (см. пар. 1.2.2.2). Полипротеин pp1ab *Coronaviridae* процессируется в 16 неструктурных белков: *nsp1* — ингибитор продукции ИФН, блокатор клеточного цикла; *nsp2*, *nsp4*, *nsp6*, *nsp11* — участвуют в формировании двухслойных везикул в мембранах ЭР; *nsp3* — ингибитор продукции ИФН, протеиназа ($PL1^{pro}$), АДФ-рибоза-1′-фосфатаза; *nsp5* — протеиназа (M^{pro}); *nsp7*, *nsp9* — связывание с оцРНК; *nsp8* — в комплексе с nsp7 способна выполнять функцию RdRp; *nsp10* — формирует «цинковый палец»; *nsp12* — RdRp; *nsp13* — Hel; *nsp14* — ExoN, гуанин-N7-метилтрансфераза; *nsp15* — NendoU; *nsp16* — O-MT [11, 14, 18, 24, 30, 35, 39, 41]. Структура 3′-проксимальной области генома и сгмРНК представлена на рис. 1.2.31–1.2.33. У *Coronavirinae* эта область характеризуется консервативной последовательностью структурных S-, E-, M-, N-генов и значительным разнообразием акцессорных генов даже в пределах штаммовых различий одного и того же вируса (см. рис. 1.2.31) [2, 8, 14, 25, 30, 37]. *Torovirus* отличается от остальных родов *Coronaviridae* наличием на 5′-концах ORF последовательности TP (см. рис. 1.2.27, 1.2.33), которая терминирует синтез сгРНК$^-$ и инициирует синтез комплементарной сгмРНК без разрыва цепи (см. рис. 1.2.27, *Г*) — и только ORF2 содержит комбинацию TP с дополнительным DTE (см. рис. 1.2.33), что позволяет ей транскрибироваться по стандартному для нидовирусов механизму с разрывом цепи (см. рис. 1.2.27, *В*).

Коронавирусы распространены повсеместно. Природным резервуаром *Alphacoronavirus* и *Betacoronavirus* являются рукокрылые (*Chiroptera*) [2, 3, 6, 14, 24, 27, 42]; *Gammacoronavirus* и *Deltacoronavirus* — птицы [8, 10, 14, 20, 37]; *Torovirus* — млекопитающие [14, 21, 30]; *Bafinivirus* — рыбы [4, 14, 17]. Заражение коронавирусами происходит капельно-воздушным и фекально-оральным путями. Вирус поражает эпителиальные клетки респираторного и желудочно-кишечного трактов (РТ и ЖКТ), хотя вирус также обнаруживается и в других органах (например, печени и почках). У домашних птиц и свиней выявлена персистирующая инфекция с выделением вируса в составе фекалий. Основные формы заболеваний, этиологически связанных с коронавирусами, — это респираторный синдром и гастроэнтерит. Несмотря на то что большинство коронавирусов вызывают клинически слабовыраженные или даже бессимптомные формы инфекции, некоторые представители *Coronaviridae* являются этиологическими агентами заболеваний, смертельно опасных для своих хозяев. Так, некоторые варианты MCoV (например, MHV) вызывают у мышей гепатит и острую нейроинфекцию с демиелинизацией и параличами [5, 23]: клинические симптомы выражены настолько чётко, что адаптированные к мышам демиелинизирующие штаммы MCoV используются как модель рассеянного склероза [12]. Вариант ACoV, известный как IBV, вызывает тяжёлое респираторное заболевание кур и поражение почек с летальностью порядка 25%. Этот вирус имеет большое ветеринарное значение. Известны антигенные варианты, против которых неэффективна разработанная вакцина [8, 9, 26]. Дикие птицы являются резервуаром ACoV и способны разносить его на огромные расстояния во время сезонных миграций [10, 20, 22]. Ряд вариантов AlphaCoV 1 обладает повышенной патогенностью в отношении отдельных видов млекопитающих, вызывая у них смертельно опасное системное поражение иммунной системы: CCoV — собак; FCoV — кошек; PRCV и TGEV — домашних свиней [7, 13]. BetaCoV 1 (в частности, вариант HCoV OC43) и HCoV 229E являются причиной порядка 5% опасных инфекций нижних отделов РТ у детей младшего возраста [14].

Наиболее известным примером ERED-ситуации, связанной с коронавирусом, является SARS-CoV, который вызывает смертельно опасный для человека ТОРС и был впервые зафиксирован в ноябре 2002 г. в провинции Гуандун (КНР) [1, 36]. К августу 2003 г. ВОЗ сообщила о 8422 случаях в 30 странах с 916 (10,9%) смертельными исходами [36]. Наиболее вероятен следующий путь проникновения SARS-CoV в человеческую популяцию: летучие мыши → мелкие дикие млекопитающие (гималайские циветты (*Paguma larvata*), енотовидные собаки (*Nyctereutes procyonoides*), бирманские хорьковые барсуки (*Melogale personata*) и др.) → непрожаренное мясо в ресторанах → человек [3, 6, 27, 42]. От летучих мышей SARS-CoV изолирован в Европе, Африке, Азии, Америке [3, 6, 14, 15, 18, 42], и опасность возникновения новых ERED-ситуаций чрезвычайно высока.

Спорадическая заболеваемость БВРС, этиологически связанным с MERS-CoV, с 50% летальностью — ещё один пример опасной ERED-ситуации. Природным резервуаром MERS-CoV являются летучие мыши, от которых заражаются люди. Нельзя исключать прямую передачу инфекции людям через продукты жизнедеятельности летучих мышей, днёвки которых могут находиться на чердаках жилых строений.

Первые случаи заболевания БВРС у людей были идентифицированы на Ближнем Востоке в сентябре 2012 г. Основная заболеваемость наблюдается в восточной части Саудовской Аравии. Завозные случаи заболевания выявлены в других странах Ближнего Востока (в Иордании, Катаре, Арабских Эмиратах), северной Африке (в Тунисе), а в Европе — во Франции, Германии, Великобритании и Италии. На конец мая 2013 г. были подтверждены 45 случаев, из которых 22 (49%) оказались летальными. Установлена возможность передачи вируса от человека к человеку при тесном контакте, в том числе и медицинским работникам.

Необходимо помнить, что обитающие в России виды летучих мышей, подобно птицам, осуществляют сезонные миграции, зимуя на эндемичной по БВРС территории. Таким образом, этот вирус может быть занесён к нам – помимо инфицированных людей – также и летучими мышами.

Неклассифицированный RNDV был изолирован в 1977 г. из иксодовых клещей *Ixodes uriae*, собранных в гнездовых колониях птиц на о. Рунде (Норвегия) [34]. Была показана нейротропность этого вируса для развивающегося куриного эмбриона (РКЭ) и цыплят [32], а также для интрацеребрально инфицированных новорождённых белых мышей [33]. Отнесение RNDV к *Coronavirinae* было сделано на основании морфологических признаков вирионов на ЭМ-фотографиях и нуждается в дополнительной верификации.

Литература

1. *Чучалин А.Г.* Тяжёлый острый респираторный синдром // Арх. патол. — 2004. — № 3. — С. 5–11.
2. *Arden K.E., Nissen M.D., Sloots T.P. et al.* New coronavirus, HCoV-NL63, associated with severe lower respiratory tract disease in Australia // J. Med. Viral. — 2005. — V. 75. — P. 455–462.
3. *Balboni A., Battilani M., Prosperi S.* The SARS-like coronaviruses: the role of bats and evolutionary relationships with SARS coronavirus // New Microbiol. — 2012. — V. 35. — № 1. — P. 1–16.
4. *Batts W.N., Goodwin A.E., Winton J.R.* Genetic analysis of a novel nidovirus from fathead minnows // J. Gen. Virol. — 2012. — V. 93. — Pt. 6. — P. 1247–1252.
5. *Bender S.J., Phillips J.M., Scott E.P. et al.* Murine coronavirus receptors are differentially expressed in the central nervous system and play virus strain-dependent roles in neuronal spread // J. Virol. — 2010. — V. 84. — № 21. — P. 11030–11044.
6. *Bolles M., Donaldson E., Baric R.* SARS-CoV and emergent coronaviruses: viral determinants of interspecies transmission // Curr. Opin. Virol. — 2011. — V. 1. — № 6. — P. 624–634.
7. *Brown M.A.* Genetic determinants of pathogenesis by feline infectious peritonitis virus // Vet. Immunol. Immunopathol. — 2011. — V. 143. — № 3–4. — P. 265–268.
8. *Cavanagh D.* Coronaviruses in poultry and other birds // Avian Pathol. — 2005. — V. 34. — № 6. — P. 439–448.
9. *Cavanagh D., Gebb J.* Infectious bronchitis // In: Diseases of poultry / Ed. Y.M. Saif. — 12th ed. — Willey-Blackwell Publ., 2008. — P. 101–120.
10. *Chu D.K., Leung C.Y., Gilbert M. et al.* Avian coronavirus in wild aquatic birds // J. Virol. — 2011. — V. 85. — № 23. — P. 12815–12820.
11. *Chu D.K., Peiris J.S., Chen H. et al.* Genomic characterizations of bat coronaviruses (1A, 1B and HKU8) and

evidence for co-infections in Miniopterus bats // J. Gen. Virol. — 2008. — V. 89. — Pt. 5. — P. 1282–1287.
12. *Das Sarma J., Kenyon L.C., Hingley S.T. et al.* Mechanisms of primary axonal damage in a viral model of multiple sclerosis // J. Neurosci. — 2009. — V. 29. — № 33. — P. 10272–10280.
13. *Decaro N., Buonavoglia C.* Canine coronavirus: not only an enteric pathogen // Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract. — 2011. — V. 41. — № 6. — P. 1121–1132.
14. *de Groot R.J., Baker S.C., Baric R. et al.* Family Coronaviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 806–828.
15. *Fouchier R.A., Kuiken T., Schutten M. et al.* Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus // Nature. — 2003. — V. 423. — P. 240.
16. *Freundt E.C., Yu L., Goldsmith C.S. et al.* J. The open reading frame 3a protein of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus promotes membrane rearrangement and cell death // Virol. — 2010. — V. 84. — № 2. — P. 1097–1109.
17. *Granzow H., Weiland F., Fichtner D. et al.* Identification and ultrastructural characterization of a novel virus from fish // J. Gen. Virol. — 2001. — V. 82. — Pt. 12. — P. 2849–2859.
18. *Guan Y., Zheng B.J., He Y.Q. et al.* Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China // Science. — 2003. — V. 302. — P. 276–278.
19. *Gunalan V., Mirazimi A., Tan Y.J.* A putative diacidic motif in the SARS-CoV ORF6 protein influences its subcellular localization and suppression of expression of co-transfected expression constructs // BMC Res. Notes. — 2011. — V. 25. — № 4. — P. 446.
20. *Hughes L.A., Savage C., Naylor C. et al.* Genetically diverse coronaviruses in wild bird populations of northern England // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 7. — P. 1091–1094.
21. *Jamieson F.B., Wang E.E., Bain C. et al.* Human torovirus: a new nosocomial gastrointestinal pathogen // J. Infect. Dis. — 1998. — V. 178. — № 5. — P. 1263–1269.
22. *Jonassen C.M., Kofstad T., Larsen I.L. et al.* Molecular identification and characterization of novel coronaviruses infecting graylag geese (Anser anser), feral pigeons (Columbia livia) and mallards (Anas platyrhynchos) // J. Gen. Virol. — 2005. — V. 86. — Pt. 6. — P. 1597–1607.
23. *Langereis M.A., Zeng Q., Heesters B. et al.* The murine coronavirus hemagglutinin-esterase receptor-binding site: a major shift in ligand specificity through modest changes in architecture // PLoS Pathog. — 2012. — V. 8. — № 1. — P. e1002492.
24. *Lau S.K., Woo P.C., Yip C.C. et al.* Isolation and characterization of a novel Betacoronavirus subgroup A coronavirus, rabbit coronavirus HKU14, from domestic rabbits // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 10. — P. 5481–5496.
25. *Li F.* Evidence for a common evolutionary origin of coronavirus spike protein receptor-binding subunits // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 5. — P. 2856–2858.
26. *Li M., Wang X.Y., Wei P. et al.* Serotype and genotype diversity of infectious bronchitis viruses isolated during 1985–2008 in Guangxi, China // Arch. Virol. — 2012. — V. 157. — № 3. — P. 467–474.
27. *Marra M.A., Jones S.J., Astell C.R. et al.* The Genome sequence of the SARS-associated coronavirus // Science. — 2003. — V. 300. — № 5624. — P. 1399–1404.
28. *Neuman B.W., Adair B.D., Yoshioka C. et al.* Supramolecular architecture of severe acute respiratory syndrome coronavirus revealed by electron cryomicroscopy // J. Virol. — 2006. — V. 80. — № 16. — P. 7918–7928.
29. *Reguera J., Ordoco D., Santiago C. et al.* Antigenic modules in the N-terminal S1 region of the transmissible gastroenteritis virus spike protein // J. Gen. Virol. — 2011. — V. 92. — Pt. 5. — P. 1117–1126.
30. *Spaan W.J.M., Brian D., Cavanagh D. et al.* Family Coronaviridae // In: Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / Eds. C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff et al. — Elsevier Academic Press, 2005. — P. 947–964.
31. *Thiel V., Ivanov K.A., Putics A. et al.* Mechanisms and enzymes involved in SARS coronavirus genome expression // J. Gen. Virol. — 2003. — V. 84. — P. 2305–2315.
32. *Traavik T.* Experimental «Runde» virus infections in embryonated eggs and chickens // Acta Pathol. Microbiol. Scand. B. — 1978. — V. 86. — № 5. — P. 299–301.
33. *Traavik T.* The influence of specific antisera and unheated guinea pig serum on the pathogenicity of "Runde" virus for mice // Acta Pathol. Microbiol. Scand. B. — 1979. — V. 87. — № 1. — P. 1–8.
34. *Traavik T., Mehl R., Kjeldsberg E.* «Runde» virus, a coronavirus-like agent associated with seabirds and ticks // Arch. Virol. — 1977. — V. 55. — № 1–2. — P. 25–38.
35. *Wang L.F., Shi Z., Zhang S. et al.* Review of bats and SARS // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 12. — P. 1834–1840.
36. *WHO.* Summary table of SARS cases by country, 1 November 2002 — 7 August 2003 // www.who.int/csr/sars/country/2003_08_15/en/index.html.
37. *Woo P.C., Lau S.K., Lam C.S. et al.* Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as

the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 7. — P. 3995–4008.
38. *Wu K., Chen L., Peng G. et al.* A virus-binding hot spot on human angiotensin-converting enzyme 2 is critical for binding of two different coronaviruses // J. Virol. — 2011. — V. 85. — № 11. — P. 5331–5337.
39. *Xu J., Hu J., Wang J. et al.* Genome organization of the SARS-CoV // Genomics Proteomics Bioinformatics. — 2003. — V. 1. — № 3. — P. 226–235.
40. *Yuen K.Y., Lau S.K., Woo P.C.* Wild animal surveillance for coronavirus HKU1 and potential variants of other coronaviruses // Hong Kong Med. J. — 2012. — Suppl. 2. — P. 25–26.
41. *Zhang X., Hasoksuz M., Spiro D. et al.* Quasispecies of bovine enteric and respiratory coronaviruses based on complete genome sequences and genetic changes after tissue culture adaptation // Virology. — 2007. — V. 363. — № 1. — P. 1–10.
42. *Zhou P., Li H., Wang H. et al.* Bat severe acute respiratory syndrome-like coronavirus ORF3b homologues display different interferon antagonist activities // J. Gen. Virol. — 2012. — V. 93. — Pt. 2. — P. 275–281.

1.2.2.2.3. Ронивирусы (*Roniviridae*)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства этимологически указывает на форму вирионов — от англ. ROd-shape NIdoviruses — палочковидные нидовирусы. *Roniviridae* содержит единственный род ***Okavirus*** (от англ. *oka* — лимфоидный орган креветок, в котором чаще всего обнаруживается прототипный вирус) и включает вирус, поражающий жабры креветок (GAV — gill-associated virus)[64] (прототипный), и вирус Нам-Динх (NDiV — Nam Dinh virus).

Для вирионов *Roniviridae* ρ_{Sac} = 1,18–1,20 г/см^3. Инактивируются гипохлоритом кальция и SDS, а также нагреванием 60 °C × 30 мин (но сохраняют жизнеспособность при 25–28 °C в морской воде по крайней мере несколько суток) [5].

Вирион ронивирусов имеет бациллоподобную (40–60 × 150–200 нм) (GAV; рис. 1.2.34, *A–B*) [8] или близкую к сферической (60–80 нм) (NDiV; см. рис. 1.2.34, *Г*) [9] форму. Липидная оболочка снабжена пепломерами, составленными из трансмембранных gp116 (110–135 кДа) и gp64 (63–67 кДа), которые слабо выделяются на ЭМ-фотографиях. Нуклеокапсид (20–30 нм в диаметре) со спиральной укладки с шагом 5–7 нм содержит p20 (20–22 кДа) и оц вгРНК$^+$ протяжённостью 20 192 н.о. (NDiV) или 2662 н.о. (GAV), структура которой описана в пар. 1.2.2.2 (см. рис. 1.2.27, *А* и рис. 1.2.35) [4, 5, 7, 8, 14]. Антигенные свойства ронивирусов изучены недостаточно подробно, но известно, что p20 содержит ряд линейных эпитопов, которые могут быть использованы для идентификации вируса серологическими методами [13].

Наиболее вероятным клеточным рецептором для *Roniviridae* является ламинин, с которым взаимодействует gp116 [1]. После проникновения вируса в клетку-мишень происходит его репликация в ЭР по общей для всего отряда *Nidovirales* схеме (см. пар. 1.2.2.2). Среди продуктов процессинга pp1ab *Roniviridae* обнаружены CL^{pro}, RdRp, Hel, ExoN, NendoU, O-MT [6, 11, 12]. Экспрессия структурных и акцессорных белков 3′-проксимальной области представлена на рис. 1.2.35: pp3 процессируется на p25 и поверхностные gp116 и gp64 [4, 5, 7, 11]. 5′-IGR ORF4 имеет нуклеотидные замены, не позволяющие ORF4 эффективно экспрессироваться [15].

Хозяевами ронивирусов являются ракообразные (GAV) и насекомые (NDiV).

GAV, распространяясь горизонтальным и вертикальным путём в популяциях морских тепловодных креветок сем. Пенеидовых (*Penaeidae*), вызывает развитие синдрома массовой гибели молодых креветок (MCMSV — mid-crop mortality syndrome-related virus), который проявляется в отказе от корма особей в возрасте послеличиночной стадии 20–25 сут и апоптозе тканей эпителия жабр, стенки желудка и пищевода, субутикулярного эпителия, лимфоидного органа, поперечно-полосатой и сердечной мускулатуры. Из шести генотипов GAV лишь 1-й и 2-й способны вызвать клинически выражен-

[64] GAV включает в качестве подвидов следующие ранее самостоятельные вирусы: вирус австралийских креветок (AUSSV — Australian shrimp virus); вирус лимфоидных органов креветок (LOV — lymphoid organ virus); вирус, ассоциированный с синдромом массовой гибели молодых креветок (MCMSV — mid-crop mortality syndrome-related virus); вирус желтоголовости креветок (YHV — yellow head virus).

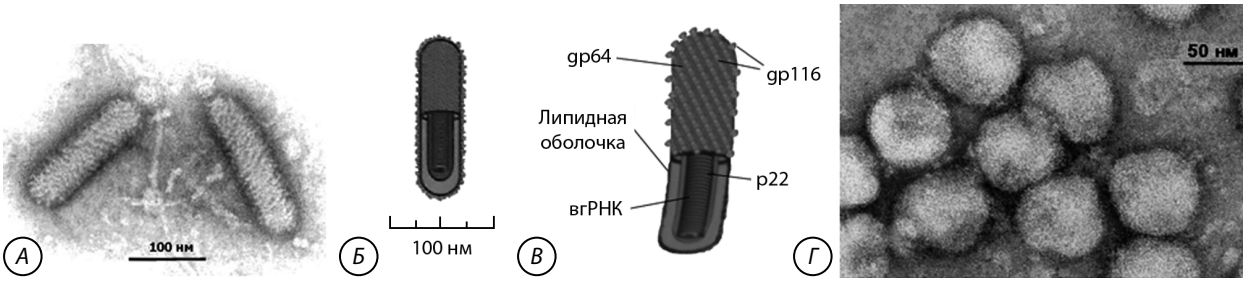


Рис. 1.2.34. Морфология вириона представителей *Roniviridae* [5, 8, 9]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов GAV (*Okavirus*); *Б* — схематическое изображение вириона; *В* — расположение субъединиц вириона (подробно см. в тексте); *Г* — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов NDiV (*Okavirus*)

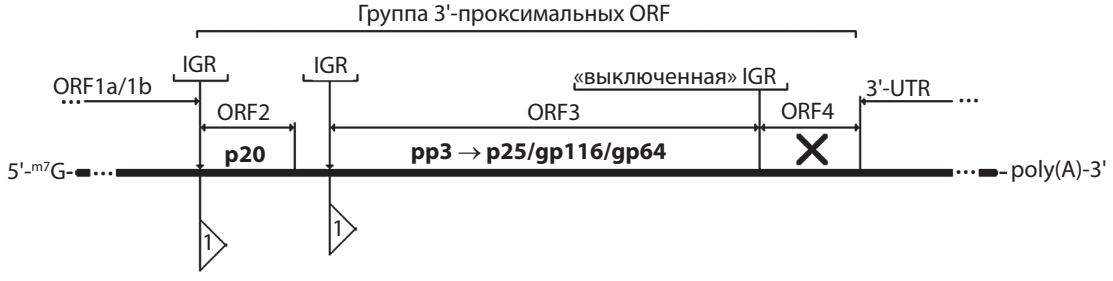


Рис. 1.2.35. Структура 3′-проксимальной области ORF структурных белков *Roniviridae*. Знаком $\boxed{n}$ обозначено начало сгмРНК, содержащей *n* цистронов

ное заболевание и гибель хозяев. Смертность достигает 100% в течение 3–7 сут после заражения. GAV представляет угрозу для промыслового лова и аквакультуры (в первую очередь тигровой креветки (*Penaeus monodon*)) в Индо-Азиатском регионе: от побережья Восточной Африки до Австралии и южной части Тихого океана [2, 3, 8, 10].

NDiV был изолирован из комаров *Culex tritaeniorhynchus* и *Cx. vishnui* в северной и центральной частях Вьетнама [9]. Данные о возможности заражения этим вирусом позвоночных отсутствуют.

Литература

1. *Busayarat N., Senapin S., Tonganunt M. et al.* Shrimp laminin receptor binds with capsid proteins of two additional shrimp RNA viruses YHV and IMNV // Fish Shellfish Immunol. — 2011. — V. 31. — № 1. — P. 66–72.
2. *Callinan R. B., Jiang L., Smith P.T. et al.* Fatal, virus-associated peripheral neuropathy and retinopathy in farmed Penaeus monodon in eastern Australia. I. Pathology // Dis. Aquat. Org. — 2011. — V. 92. — P. 893–901.
3. *Cowley J.A., Hall M.R., Cadogan L.C. et al.* Vertical transmission of gill-associated virus (GAV) in the black tiger prawn Penaeus monodon // Dis. Aquat. Organ. — 2002. — V. 50. — № 2. — P. 95–104.
4. *Cowley J.A., Walker P.J.* The complete genome sequence of gill-associated virus of Penaeus monodon prawns indicates a gene organisation unique among nidoviruses // Arch. Virol. — 2002. — V. 147. — № 10. — P. 1977–1987.
5. *Cowley J.A., Walker P.J., Flegel T.W. et al.* Family Roniviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 829–834.
6. *Firth A.E., Atkins J.F.* Evidence for a novel coding sequence overlapping the 5′-terminal approximately 90 codons of the gill-associated and yellow head okavirus envelope glycoprotein gene // Virol. J. — 2009. — V. 17. — № 6. — P. 222.
7. *Jitrapakdee S., Unajak S., Sittidilokratna N. et al.* Identification and analysis of gp116 and gp64 structural glycoproteins of yellow head nidovirus of Penaeus monodon shrimp // J. Gen. Virol. — 2003. — V. 84. — Pt. 4. — P. 863–873.
8. *Nadala C.B. Jr., Tapay L.M., Loh P.C.* Yellow-head virus: a rhabdovirus-like pathogen of penaeid shrimp // Dis. Aquat. Org. — 1997. — V. 31. — P. 141–146.

9. *Nga P.T., Parquet Mdel C., Lauber C. et al.* Discovery of the first insect nidovirus, a missing evolutionary link in the emergence of the largest RNA virus genomes // PLoS Pathog. — 2011. — V. 7. — № 9. — P. e1002215.
10. *Oanh D.T., van Hulten M.C., Cowley J.A. et al.* Pathogenicity of gill-associated virus and Mourilyan virus during mixed infections of black tiger shrimp (Penaeus monodon) // J. Gen. Virol. — 2011. — V. 92. — Pt. 4. — P. 893–901.
11. *Sittidilokratna N., Dangtip S., Cowley J.A. et al.* RNA transcription analysis and completion of the genome sequence of yellow head nidovirus // Virus Res. — 2008. — V. 136. — № 1–2. — P. 157–165.
12. *Sittidilokratna N., Hodgson R.A., Cowley J.A. et al.* Complete ORF1b-gene sequence indicates yellow head virus is an invertebrate nidovirus // Dis. Aquat. Organ. — 2002. — V. 50. — № 2. — P. 87–93.
13. *Sittidilokratna N., Phetchampai N., Boonsaeng V. et al.* Structural and antigenic analysis of the yellow head virus nucleocapsid protein p20 // Virus Res. — 2006. — V. 116. — № 1–2. — P. 21–29.
14. *Soowannayan C., Cowley J.A., Michalski W.P. et al.* RNA-binding domain in the nucleocapsid protein of gill-associated nidovirus of penaeid shrimp // PLoS One. — 2011. — V. 6. — № 8. — P. e22156.
15. *Wijegoonawardane P.K., Cowley J.A., Phan T. et al.* Genetic diversity in the yellow head nidovirus complex // Virology. — 2008. — V. 380. — № 2. — P. 213–225.

1.2.2.3. Отряд Picornavirales (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название отряда происходит от названия прототипного сем. *Picornaviridae*. Отряд объединяет пять семейств, включающих в себя безоболочечные вирусы с инфекционной одно- или двусегментной линейной оцРНК$^+$, хозяевами которых является широкий спектр видов животных и растений, принадлежащих следующим классам: млекопитающие, птицы, пресмыкающиеся, рыбы, насекомые, паукообразные, ракообразные, двудольные и однодольные цветковые растения, саговниковые растения и одноклеточные рафидофициевые водоросли (табл. 1.2.8). К отличительным особенностям отряда *Picornavirales* относятся [1, 2, 4, 5, 10, 11, 17–19]: 1) безоболочечный икосаэдрический вирион (22–30 нм) с поворотной псевдо-(T = 3)-симметрией (рис. 1.2.36); 2) общий план строения генома (табл. 1.2.9) и схемы репликации; 3) 5′-конец вгРНК ковалентно связан с небольшим белком VPg (3–4 кДа), а 3′-конец — полиаденилирован; 4) проксимальные концы вгРНК содержат UTR; 5) RdRp всех представителей отряда гомологичны, что позволяет предполагать наличие общего предшественника; 6) репликация происходит в цитоплазме инфицированной клетки.

На ЭМ-фотографиях вирионы могут выглядеть округлыми (22–30 нм) (см. рис. 1.2.36, *А, Б*), однако у них достаточно чётко просматривается гексагональная структура (см. рис. 1.2.36, *В*) в отличие от действительно шаровидных мелких вирусов, таких, например, как *Astroviridae* и *Caliciviridae*. Вирион всех вирусов *Picornavirales* состоит из 60 структурных элементов (протомеров). Каждый протомер включает 3 домена, которые представляют собой рулоноподобную структуру из восьми β-слоёв структурных белков VP1, VP2 и VP3 (24–41 кДа). Топология доменов в протомере придаёт последнему поворотную псевдо-(T = 3)-симметрию (см. рис. 1.2.36, *В*). У вирусов рода *Nepovirus* сем. *Secoviridae* домены протомеров формируются единственным капсидным белком CP (60 кДа). У вирусов родов *Comovirus*, *Fabavirus* и *Sadwavirus* сем. *Secoviridae* два домена формируются большим капсидным белком (CPL) (40–45 кДа), а третий — малым капсидным белком (CPS) (21–29 кДа). У вирусов *Dicistroviridae*, *Iflaviridae* и *Picornaviridae* имеется небольшой дополнительный структурный белок VP4 (4–14 кДа). При этом VP4-VP2 иногда не подвергается протеолизу и тогда обозначается как VP0.

Помимо инфекционных и дефектных (не содержащих вгРНК) вирионов, представители двусегментных родов сем. *Secoviridae* имеют вирионы, содержащие только один из сегментов вгРНК, т.н. M- и B-формы (см. пар. 1.2.2.3.5).

Геном большинства таксономических групп отр. *Picornavirales* представлен односегментной линейной оцРНК$^+$ (7,0–12,5 тыс. н.о.). У некоторых таксонов — родов *Cheravirus*, *Comovirus*, *Fabavirus*, *Nepovirus*, *Sadwavirus*, *Torradovirus* из сем. *Secoviridae* (см. табл. 1.2.9) — геном состоит из двух сегментов линейной оцРНК$^+$: вгРНК1 (5,5–8,5 тыс. н.о.) и вгРНК2 (3,0–7,5 тыс. н.о.).

Таблица 1.2.8

Таксономическая структура отряда *Picornavirales*

Семейство	Подсемейство	Род	Хозяева	Прототипный вирус
Dicistroviridae		*Aparavirus*	Насекомые, ракообразные	ABPV (acute bee paralysis virus — вирус острого паралича пчёл)
		Cripavirus	Насекомые	CrPV (cricket paralysis virus — вирус паралича сверчков)
Iflaviridae		*Iflavirus*	Насекомые, паукообразные	IFV (infectious flacherie virus — вирус инфекционной фляшерии)
Marnaviridae		*Marnavirus*	Одноклеточные рафидофициевые водоросли	HaRNAV (*Heterosigma akashiwo* RNA virus — РНК-содержащий вирус рафидофициевых водорослей)
Picornaviridae		*Aquamavirus*	Млекопитающие	SAMV-A (seal aquamavirus A — аквамавирус тюленей A)
		Aphtovirus	Млекопитающие (включая человека)	FMDV (foot-and-mouth disease virus — вирус ящура)
		Avihepatovirus	Птицы	DHAV (duck hepatitis A virus — вирус гепатита A уток)
		Cardiovirus	Млекопитающие (включая человека)	EMCV (encephalomyocarditis virus — вирус энцефаломиокардита)
		Cosavirus	Млекопитающие (включая человека)	HCoSV-A (human cosavirus A — косавирус человека A)
		Dicipivirus	Млекопитающие	CaDCV-A (cadicivrus A — кадицивирус A)
		Enterovirus	Млекопитающие (включая человека)	HEV-C (human enterovirus C — энтеровирус человека C)
		Erbovirus	Млекопитающие	ERBV (equine rhinitis B virus — вирус ринита B лошадей)
		Hepatovirus	Млекопитающие (включая человека)	HAV (hepatitis A virus — вирус гепатита A)
		Kobuvirus	Млекопитающие (включая человека)	AiV (Aichi virus — вирус Айши)
		Megrivirus	Птицы	MELV-A (melegrivirus A — мелегривирус A)
		Parechovirus	Млекопитающие (включая человека)	HPeV (human parechovirus — парэховирус человека)
		Salivirus	Млекопитающие (включая человека)	SALIV NG-J1 (salivirus NG-J1 — саливирус NG-J1)
		Sapelovirus	Млекопитающие, птицы	PSV (porcine sapelovirus — сапеловирус свиней)
		Senecavirus	Млекопитающие (достоверно не доказано)	SVV (Seneca Valley virus — вирус Сенека-Валли)
		Teschovirus	Млекопитающие	PTV (porcine teschovirus — тешовирус свиней)
		Tremovirus	Птицы	AEV (avian encephalomyelitis virus — вирус энцефаломиелита птиц)
		Неклассифицированные	Рыбы, пресмыкающиеся, птицы, млекопитающие	

Продолжение табл. ↳

Окончание табл. 1.2.8

Семейство	Подсемейство	Род	Хозяева	Прототипный вирус
Secoviridae	*Comovirinae*	*Comovirus*	Двудольные цветковые растения	CPMV (cowpea mosaic virus — вирус мозаики вигны)
		Fabavirus	Двудольные и однодольные цветковые растения	BBWV-1 (broad bean wilt virus 1 — вирус увядания садовых бобов 1)
		Nepovirus	Двудольные цветковые и саговниковые растения	TRSV (tobacco ringspot virus — вирус кольцевой пятнистости табака)
	Неклассифицированные до уровня подсемейства	*Cheravirus*	Двудольные цветковые растения	CRLV (cherry rasp leaf virus — вирус потёртости листьев вишни)
		Sadwavirus	Двудольные цветковые растения	SDV (satsuma dwarf virus — вирус карликовости мандарина)
		Sequivirus	Двудольные цветковые растения	PYFV (parsnip yellow fleck virus — вирус жёлтой пятнистости пастернака)
		Torradovirus	Двудольные цветковые растения	ToTV (tomato torrado virus — вирус ожоговых пятен томата)
		Waikavirus	Двудольные и однодольные цветковые растения	RTSV (rice tungro spherical virus — сферический вирус тунгро риса)

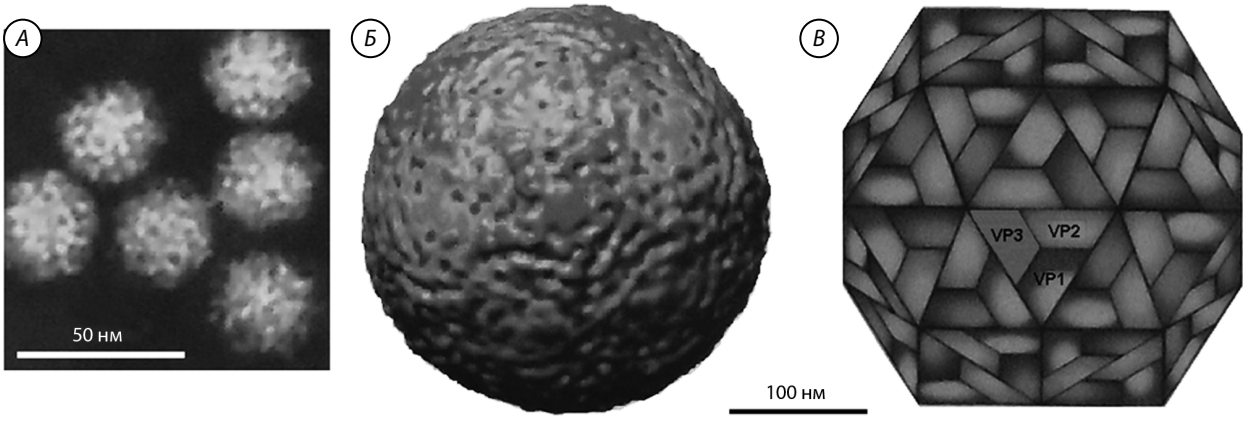
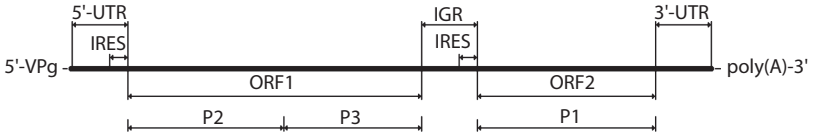
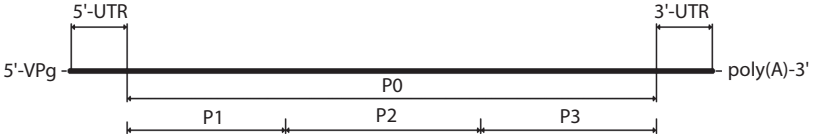
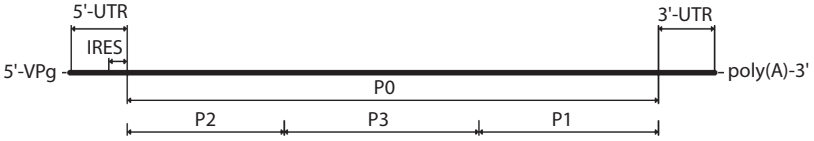
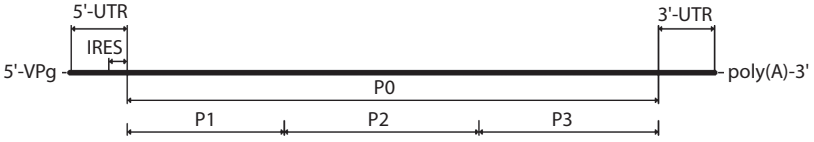
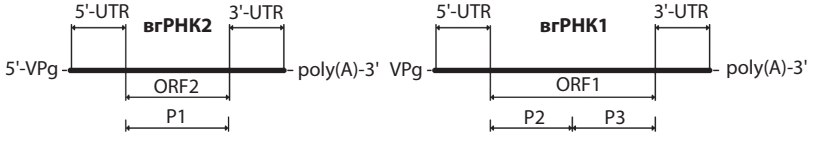
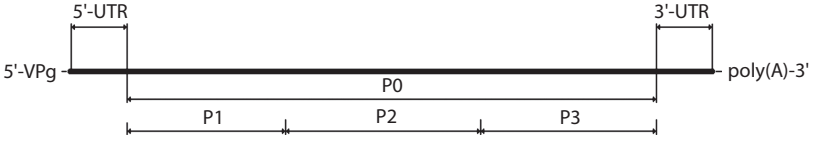


Рис. 1.2.36. Морфология вириона представителей *Picornavirales* [4, 5, 10, 11, 17]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов AiV (*Picornaviridae*, *Kobuvirus*); *Б* — компьютерная обработка изображения вириона представителей *Picornavirales*; *В* — топология протомеров в вирионе представителей *Picornavirales*

На 5′-конце вгРНК (у двусегментных таксонов — на 5′-конце каждого из сегментов) *Picornavirales* имеется ковалентно прикреплённый небольшой белок VPg (3–4 кДа) (см. табл. 1.2.9). Ковалентная фосфодиэфирная связь VPg с 5′-концом вгРНК в подавляющем большинстве случаев осуществляется через третью позицию тирозина и пятую позицию урацила [22]; у вирусов рода *Comovirus* в образовании ковалентной связи участвует серин. Для большинства вирусов наличие 5′-VPg установлено экспериментально, у остальных — предполагается и подтверждается косвенными данными [17]. 3′-конец вгРНК (у двусегментных таксонов — 3′-конец каждого из сегментов) полиаденилирован. Единственное известное на сегодняшний день исключение — PYFV (*Secoviridae*, *Sequivirus*), у которого отсутствует 3′-полиаденилирование [21]. Длина 5′-UTR в подавляющем большинстве случаев превы-

Таблица 1.2.9

Общая схема генома *Picornavirales* [1, 4, 5, 10, 11, 16–19, 21]

Семейство		Структура генома
Dicistroviridae		
Iflaviridae		
Marnaviridae		
Picornaviridae		
Secoviridae	*Cheravirus, Comovirus, Fabavirus, Nepovirus, Sadwavirus, Torradovirus*	
	Sequivirus, Waikavirus	

шает 3′-UTR (исключение составляют вирусы сем. *Secoviridae*, а также IFV (*Iflaviridae*, *Iflavirus*) и SBV (*Iflaviridae*, *Iflavirus*), для которых имеет место обратное соотношение).

вгРНК выступает в качестве мРНК для синтеза протяжённых полипротеинов (см. табл. 1.2.9): у вирусов сем. *Iflaviridae*, *Marnaviridae*, *Picornaviridae* и родов *Sequivirus* и *Waikavirus* из сем. *Secoviridae* считывается единый предшественник P0, который расщепляется на P1, P2 и P3 (в различной последовательности); у *Dicistroviridae* имеются две ORF, разделённый IGR, с которых считываются соответственно P2-P3 и P1; двусегментные роды сем. *Secoviridae* также имеют две ORF (по одной в каждом из сегментов) — P1 (вгРНК2) и P2-P3 (вгРНК1). Классические IRES для посадки клеточных рибосом, консервативные в пределах соответствующих семейств, обнаружены в 5′-UTR для *Dicistroviridae* (а также в IRG), *Marnaviridae* и *Picornaviridae*. Белок-предшественник P1 процессируется в дальнейшем на структурные белки VP1, VP2, VP3 и — если имеется — VP4. Среди продуктов процессинга P2 большое значение имеет Hel (2C), принадлежащая суперсемейству III. Белок-предшественник P3 процессируется на VPg (3B), химотрипсинподобную Pro (3C или 3C-подобная

у вирусов с недостаточно охарактеризованным процессингом) и RdRp (3D) из суперсемейства I.

Несмотря на высокий уровень гомологии $3C^{Pro}$ *Picornavirales* с сериновыми протеазами химотрипсинового и трипсинового ряда [6, 13], в их ферментативном центре присутствует существенная замена S → C [11]. Энтеровирусы из сем. *Picornaviridae* имеют дополнительный продукт протеолиза предшественника — протеазу 2A, которая является трипсиноподобной цистеиновой протеазой и расщепляет P2 *in cis* по связи Y-G [3, 9]. Лидерный белок L у вирусов рода *Aphtovirus* (*Picornaviridae*) является папаиноподобной цистеиновой протеазой [9].

Репликация вирусов *Picornavirales* проходит в цитоплазме инфицированной клетки [17]. Синтез дочерних гРНК$^+$ происходит путём синтеза гРНК$^-$, которые используются затем в качестве матрицы для гРНК$^+$. Синтез цепей гРНК запускается уридилированием VPg: комплекс РНКовой петли CRE в кодирующей части генома, VPg и RdRp приводит к превращению VPg → VPgpUpU-OH, которая служит затравкой для синтеза РНК [14, 15, 20]. Управляющий элемент для синтеза гРНК$^-$ находится в 3′-UTR (т.н. oriR), для синтеза гРНК$^+$ — в 5′-UTR (oriL в 5′-проксимальном фрагменте) [16, 23].

Вирусы *Picornavirales* обладают выраженной способностью угнетать синтез клеточных хозяйских белков, ингибируя синтез клеточных РНК, ядерно-цитоплазматический транспорт и трансляцию белков с клеточных мРНК [7, 8, 12], что позволяет предотвратить апоптоз инфицированной клетки и продукцию цитокинов, а также максимально мобилизовать синтетический аппарат клетки-хозяина для нужд вирусной репродукции.

Литература

1. *Agol V.I.* Picornavirus genome: an overview // In: Molecular Biology of Picornaviruses / Eds. B.L. Semler, E. Wimmer. — Washington D.C.: ASM Press, 2002. — P. 127–148.
2. *Baker A.C., Schroeder D.C.* The use of RNA-dependent RNA polymerase for the taxonomic assignment of Picorna-like viruses (order Picornavirales) infecting Apis mellifera L. populations // Virol. J. — 2008. — V. 5. — P. 10.
3. *Banerjee R., Weidman M.K., Navarro S. et al.* Modification of both selectivity factor and upstream binding factor contribute to poliovirus-mediated inhibition of RNA polymerase I transcription // J. Gen. Virol. — 2005. — V. 86. — P. 2315–2322.
4. *Chen Y.P., Nakashima N., Christian P.D. et al.* Family Dicistroviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 840–845.
5. *Chen Y.P., Nakashima N., Christian P.D. et al.* Family Iflaviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 846–849.
6. *Gorbalenya A.E., Donchenko A.P., Blinov V.M. et al.* Cysteine proteases of positive strand RNA viruses and chymotrypsin-like serine proteases: A distinct protein superfamily with a common structural fold // FEBS Lett. — 1989. — V. 243. — P. 103–114.
7. *Groppo R., Brown B.A., Palmenberg A.C.* Mutational analysis of the EMCV 2A protein identifies a nuclear localization signal and an eIF4E binding site // Virology. — 2011. — V. 410. — № 1. — P. 257–267.
8. *Gustin K.E., Sarnow P.* Effects of poliovirus infection on nucleo-cytoplasmic trafficking and nuclear pore complex composition // EMBO J. — 2001. — V. 20. — № 1–2. — P. 240–249.
9. *Hughes P.J., Stanway G.* The 2A proteins of three diverse picornaviruses are related to each other and to the H-rev family of proteins involved in the control of cell proliferation // J. Gen. Virol. — 2000. — V. 81. — P. 201–207.
10. *Knowles N.J., Hovi T., Hyypiä T. et al.* Family Picornaviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 855–880.
11. *Le Call O., Christian P., Fauquet C.M. et al.* Picornavirales, a proposed order of positive-sense single-stranded RNA viruses with pseudo T=3 virion architecture // Arch. Virol. — 2008. — V. 153. — № 4. — P. 715–727.
12. *Lyles D.S.* Cytopathogenesis and inhibition of host gene expression by RNA viruses // Microbiol. Mol. Biol. Rev. — 2000. — V. 64. — № 4. — P. 709–724.
13. *Mattews D.A., Dragovich P.S., Weber S.E. et al.* Structure-assisted design of mechanism-based irreversible inhibitors of human rhinovirus 3C protease with potent antiviral activity against multiple rhinovirus serotypes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1999. — V. 96. — P. 11000–11007.
14. *McKnight K.L., Lemon S.M.* The rhinovirus type 14 genome contains an internally located RNA struc-

ture that is required for viral replication // RNA. — 1998. — V. 4. — P. 1569–1584.
15. *Paul A.V., Rieder E., Kim D.W. et al.* Identification of an RNA hairpin in poliovirus RNA that serves as the primary template in the in vitro uridylylation of VPg // J. Virol. — 2000. — V. 74. — P. 10359–10370.
16. *Pilipenko E.V., Poperechny K.V., Maslova S.V. et al.* Cis-element, oriR, involved in the initiation of (-) strand poliovirus RNA: a quasi-globular multi-domain RNA structure maintained by tertiary («kissing») interactions // EMBO J. — 1996. — V. 15. — № 19. — P. 5428–5436.
17. *Sanfacon H., Gorbalenya A.E., Knowles N.J. et al.* Order Picornavirales // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 835–839.
18. *Sanfacon H., Iwanami T., Karasev A.V. et al.* Family Secoviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 881–899.
19. *Sanfacon H., Wellink J., Le Gall O. et al.* Secoviridae: a proposed family of plant viruses within the order Picornavirales that combines the families Sequiviridae and Comoviridae, the unassigned genera Cheravirus and Sadwavirus, and the proposed genus Torradovirus // Arch. Virol. — 2009. — V. 154. — № 5. — P. 899–907.
20. *Steil B.P., Barton D.J.* Conversion of VPg into VPg-pUpUOH before and during poliovirus negative-strand RNA synthesis // J. Virol. — 2009. — V. 83. — № 24. — P. 12660–12670.
21. *Turnbull-Ross A.D., Reavy B., Mayo M.A. et al.* The nucleotide sequence of parsnip yellow fleck virus: a plant picorna-like virus // J. Gen. Virol. — 1992. — V. 73. — Pt. 12. — P. 3203–3211.
22. *Wimmer E.* Genome-linked proteins of viruses // Cell. — 1982. — V. 28. — P. 199–201.
23. *Zoll J., Hahn M.M., Gielen P. et al.* Unusual loop-sequence flexibility of the proximal RNA replication element in EMCV // PLoS One. — 2011. — V. 6. — № 9. — P. e24818.

1.2.2.3.1. Дицистровирусы (*Dicistroviridae*)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от англ. *dicistronic* — дицистронный, так как вгРНК вирусов этого семейства представляет собой мРНК с двумя цистронами (см. табл. 1.2.9). *Dicistroviridae* включает 2 рода: *Aparavirus* (от названия прототипного вируса — Acute bee PARAlysis virus) и *Cripavirus* (от названия прототипного вируса — CRIcket PAralysis virus).

Aparavirus: вирус острого паралича пчёл (ABPV — acute bee paralysis virus) (прототипный); израильский вирус острого паралича пчёл (IAPV — Israeli acute paralysis virus); вирус пчёл Кашмир (KBV — Kashmir bee virus); вирус красных огненных муравьёв 1 (SINV-1 — *Solenopsis invicta* virus 1); вирус Таура-синдрома (TSV — Taura syndrome virus).

Cripavirus: вирус паралича сверчков (CrPV — cricket paralysis virus) (прототипный); вирус летального паралича тлей (ALPV — aphid lethal paralysis virus); вирус чёрных маточников (BQCV — black queen cell virus); вирус дрозофил C (DCV — *Drosophila* C virus); вирус химетоби[65] P (HiPV — himetobi P virus); вирус цикадок *Homalodisca coagulata* 1 (HoCV-1 — *Homalodisca coagulata* virus 1); кишечный вирус плаутий *Plautia stali* (PSIV — *Plautia stali* intestine virus); вирус обыкновенной черёмуховой тли (RhPV — *Rhopalosiphum padi* virus); вирус триатомовых клопов (TrV — triatoma virus).

Вирионы *Dicistroviridae* имеют стандартную для *Picornavirales* гексагональную форму (30 нм) с псевдо-(T=3)-симметрией (см. рис. 1.2.36; 1.2.37); $s_{20,w}$ = 153–167 S; ρ_{CsCl} = 1,34–1,39 г/см^3; устойчивы к сильнокислым средам (до pH 3,0).

Представители сем. *Dicistroviridae* имеют односегментную дицистронную вгРНК (8,5–10,0 тыс. н.о.), выступающую в качестве мРНК, с C-проксимальным расположением капсидных белков VP{1..3} (20–40 кДа)[66] и минорного капсидного VP4 (4–9 кДа); долей G-C-пар, равной 35–45%; 5′-UTR 5500 н.о. и 3′-UTR 2500 н.о. IRES для ORF1, кодирующей белки репликазного блока, находится на 3′-конце 5′-UTR, а IRES для ORF2, кодирующей капсидные белки, лежит внутри IGR, разделяющей

[65] Этот вирус был впервые идентифицирован японскими исследователями [20] и назван ими «химетоби», что по-японски означает тёмная цикадка (*Laodelphax striatellus*) (*Homoptera, Delphacidae*).

[66] У TSV обнаружен аномально большой VP1 — 55 кДа [10].

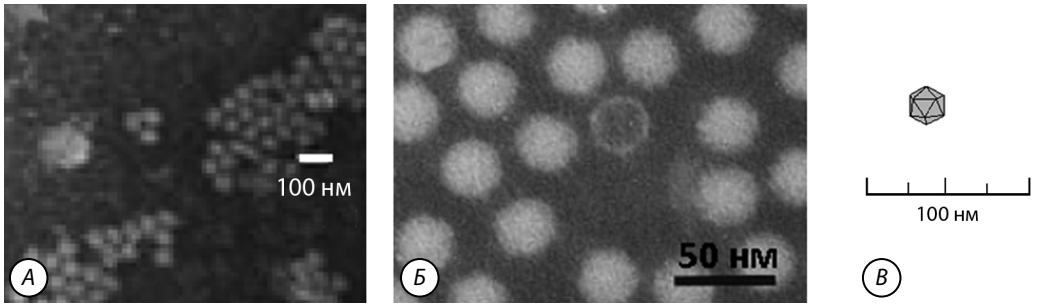


Рис. 1.2.37. Морфология вириона представителей *Dicistroviridae* [5, 9, 18, 20]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов IAPV (*Aparavirus*); *Б* — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов TSV (*Aparavirus*); *В* — схематическое изображение вириона

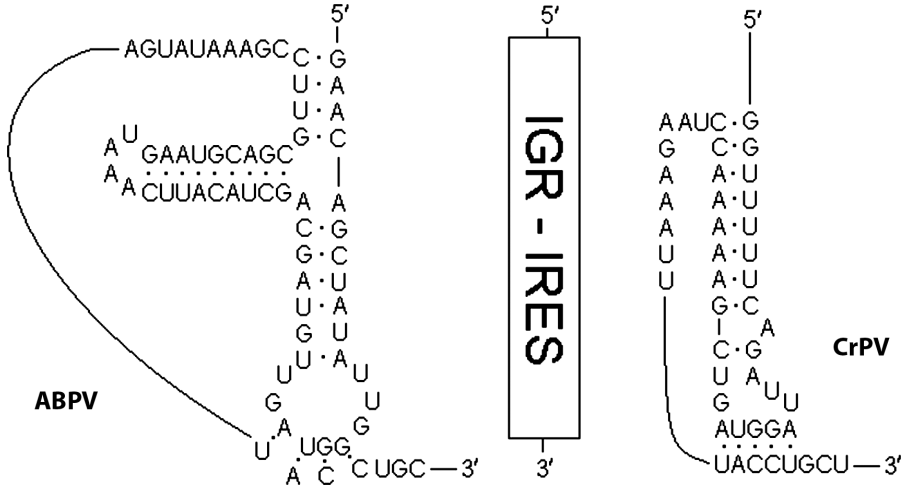


Рис. 1.2.38. Шпилька в области IGR-IRES у ABPV (*Aparavirus*) и её отсутствие у CrPV (*Cripavirus*)

ORF1 и ORF2 (см. табл. 1.2.9). Дублированная ORF для VPg находится в ORF1 между Hel и Pro. Структура IGR-IRES рода *Aparavirus* отличается от *Cripavirus* наличием шпильки (рис. 1.2.38). Репликация дицистровирусов соответствует общей схеме *Picornavirales* и описана в пар. 1.2.2.3.

Вирусы сем. *Dicistroviridae* поражают в основном насекомых (*Insecta*), но также и ракообразных (*Crustacea*) (TSV). В цитоплазме заражённых клеток накапливаются кристаллические включения агрегированных вирусных частиц. Распространение вирусов происходит вертикальным и горизонтальным путями, причём в последнем случае пассивным резервуаром вируса выступают растения [9]. Для апаравирусов пчёл (ABPV, IAPV и KBV) описан векторный путь передачи с помощью гамазовых клещей-варроа (*Varroa destructor*) [67] (*Parasitiformes*: *Gamasida*, *Varroidae*) [11, 12], которые быстро распространяются с расплодом, при перемещении роёв, переезде пасек, использовании старых ульев, а также блуждающими пчёлами и пчёлами-воровками [1, 2, 6].

В большинстве случаев инфекция протекает без выраженных симптомов и летальных исходов, хотя продолжительность жизни и активность особей после инфицирования достоверно снижаются [9]. CrPV инфицирует широкий ряд видов насекомых из отрядов двукрылых (*Diptera*), чешуекрылых (*Lepidoptera*), прямо-

[67] Прежнее название *Varroa destructor*, которое ещё встречается в научной литературе, — *Varroa jacobsoni* [1].

крылых (*Orthoptera*), полужесткокрылых (*Hemiptera*) и перепончатокрылых (*Hymenoptera*). Однако спектр хозяев вирусов рода *Cripavirus*, как правило, ограничен пределами одного отряда: DCV — двукрылых; BQCV — перепончатокрылых; ALPV, HiPV, HoCV-1, PSIV, RhPV, TrV — соответствующие семейству полужесткокрылых. TrV поражает триатомовых клопов (*Insecta*: *Hemiptera*, *Reduviidae*), которые являются известными переносчиками трипаносом *Trypanosoma cruzi* — возбудителей болезни Чагаса.

Апаравирусы пчёл — ABPV, IAPV, KBV — вызывают быстрое развитие острого паралича у взрослых медоносных пчёл (*Apis mellifera*), которое сопровождается появлением тремора конечностей, потерей способности к полёту, потемнением покрова тела, выпадением волосков и гибелью в течение 3–6 сут; основной симптом инфекции у куколок — бледность покрова и белоглазость [14]. Особенно стремительно наступает смертность куколок при заражении IAPV — настолько, что не успевает проявляться смертность среди личинок (что может служить дифференциальным диагностическим признаком). ABPV-, IAPV- и KBV-вирусы с низкой эффективностью передаются алиментарным путём, а с высокой — при заражении в гемолимфу [3, 11], что согласуется с фактом их успешного переноса клещами-варроа [2, 4, 11, 12, 14]. Крипавирус чёрных маточников вызывает наиболее чёткую симптоматику у личинок-маток: стенки их ячеек (маточников) быстро темнеют, становясь сначала тёмно-коричневыми, а затем чёрными; куколки рабочих пчёл и маток сначала бледно-жёлтого цвета с уплотнённым хитиновым покровом, затем темнеют и гибнут; взрослые пчёлы массово гибнут при BQCV-инфекции только при наличии дополнительного патогенетического фактора (как правило, нозематоза) [2, 4]. Четыре дицистровируса ABPV, IAPV (особенно), KBV и BQCV вызывают синдром распада колоний [11, 12, 18] и могут не только наносить серьёзный урон пчеловодческим хозяйствам, но и способствуют резкому современному снижению численности популяций пчёл (*Insecta*: *Hymenoptera*, *Anthophila*) в мировом масштабе, что уже сегодня имеет катастрофические последствия для опыляемых цветковых растений.

SINV-1 — смертельно опасный патоген красных огненных муравьёв (*Solenopsis invicta*) (*Insecta*: *Hymenoptera*, *Formicidae*): инфицированные SINV-1 колонии этих насекомых, изъятые вместе с маткой из естественных условий, погибают в лабораториях в течение 3 мес. [21, 22]. Сейчас SINV-1 рассматривается как потенциальное биологическое оружие в борьбе с красными огненными муравьями [21], которые являются одним из наиболее опасных инвазивных видов. TSV является возбудителем Таура-синдрома у креветок (*Malacostraca*, *Penaeoidea*): отказ от еды, покраснение хвоста, очаговый некроз хвостового кутикулярного эпителия и смертность до 95% поголовья [5, 8, 10, 13, 19]. Данный синдром впервые был описан на креветочной ферме близь устья р. Таура (Эквадор, пров. Гуаяс) в 1992 г. [16], а в 1994 г. установили его вирусную этиологию [7, 15]. В настоящее время TSV наносит урон аквакультурам в Южной и Северной Америке более 2 млрд долларов США в год [5, 17]. С 1998 г. TSV регистрируется в Юго-Восточной Азии [13], с 2010 г. — в Саудовской Аравии [19], что связано с импортом аквакультуры из Центральной Америки.

Литература

1. *Гробов О.Ф.* Болезни и вредители пчёл. — М.: Агропромиздат, 1989. — 237 с.
2. *Нуждин А.С.* Пчёлы: улей и пасека. — М.: Колос, 1997. — 302 с.
3. *Bailey L., Woods R.D., Gibbs A.J.* Two viruses from adult hone bees (Apis mellifera Linnaeus) // Virology. — 1963. — V. 21. — P. 390–395.
4. *Baker A.C., Schroeder D.C.* The use of RNA-dependent RNA polymerase for the taxonomic assignment of Picorna-like viruses (order Picornavirales) infecting Apis mellifera L. populations // Virol. J. — 2008. — V. 22. — № 5. — P. 10
5. *Bonami J.R., Hasson K.W., Mari J. et al.* Taura syndrome of marine penaeid shrimp: characterization of the viral agent // J. Gen. Virol. — 1997. — V. 78. — Pt. 2. — P. 313–319.
6. *Bowen-Walker P.L., Martin S.J., Gunn A.* The transmission of deformed wing virus between honeybees (Apis mellifera L.) by ectoparasitic mite Varroa jacobsoni Oud // J. Invertebr. Pathol. — 1999. — V. 73. — P. 101–106.

7. *Brock J.A., Gose R., Lightner D.V. et al.* An overview on Taura syndrome, an important disease of farmed Penaeus vannamei // In: Swimming through troubled water / Eds. C.L. Browdy, J.S. Hopkins. — Baton Rouge: World Aquaculture Society, 1995. — P. 84–94.
8. *Cao Z., Wang S.Y., Breeland V. et al.* Taura syndrome virus loads in Litopenaeus vannamei hemolymph following infection are related to differential mortality // Dis. Aquat. Organ. — 2010. — V. 91. — № 2. — P. 97–103.
9. *Chen Y.P., Nakashima N., Christian P.D. et al.* Family Dicistroviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 840–845.
10. *Cheng L., Lin W.H., Wang P.C. et al.* Epidemiology and phylogenetic analysis of Taura syndrome virus in cultured Pacific white shrimp Litopenaeus vannamei in Taiwan // Dis. Aquat. Organ. — 2011. — V. 97. — № 1. — P. 17–23.
11. *de Miranda J.R., Cordoni G., Budge G.* The Acute bee paralysis virus-Kashmir bee virus-Israeli acute paralysis virus complex // J. Invertebr. Pathol. — 2010. — V. 103. — Suppl. 1. — S30–47.
12. *Di Prisco G., Pennacchio F., Caprio E. et al.* Varroa destructor is an effective vector of Israeli acute paralysis virus in the honeybee, Apis mellifera // J. Gen. Virol. — 2011. — V. 92. — Pt. 1. — P. 151–155.
13. *Flegel T.W.* Historic emergence, impact and current status of shrimp pathogens in Asia // J. Invertebr. Pathol. — 2012. — V. 110. — № 2. — P. 166–173.
14. *Genersch E., Aubert M.* Emerging and re-emerging viruses of the honey bee (Apis mellifera L.) // Vet. Res. — 2010. — V. 41. — № 6. — P. 54.
15. *Hasson K.W., Lightner D.V., Poulos B.T. et al.* Taura syndrome in Penaeus vannamei: demonstration of a viral etiology // Dis. Aq. Organisms. — 1995. — P. 23. — P. 115–126.
16. *Jimenez R.* Syndrome de Taura (resumen) // Aquacultura del Ecuador, Guayaquil. — 1992. — V. 1. — P. 1–16.
17. *Lightner D.V., Redman R.M., Pantoja C.R. et al.* Historic emergence, impact and current status of shrimp pathogens in the Americas // J. Invertebr. Pathol. — 2012. — V. 110. — № 2. — P. 174–183.
18. *Maori E., Lavi S., Mozes-Koch R. et al.* Isolation and characterization of Israeli acute paralysis virus, a dicistrovirus affecting honeybees in Israel: evidence for diversity due to intra- and inter-species recombination // J. Gen. Virol. — 2007. — V. 88. — Pt. 12. — P. 3428–3438.
19. *Tang K.F., Navarro S.A., Pantoja C.R. et al.* New genotypes of white spot syndrome virus (WSSV) and Taura syndrome virus (TSV) from the Kingdom of Saudi Arabia // Dis. Aquat. Organ. — 2012. — V. 99. — № 3. — P. 179–185.
20. *Toriyama S., Guy P.L., Fuji S. et al.* Characterization of a new picorna-like virus, himetobi P virus, in planthoppers // J. Gen. Virol. — 1992. — V. 73. — Pt. 4. — P. 1021–1023.
21. *Tufts D.M., Hunter W.B., Bextine B.* Discovery and effects of Texas Solenopsis invicta virus [SINV-1(TX5)] on red imported fire ant populations // J. Invertebr. Pathol. — 2010. — V. 104. — № 3. — P. 180–185.
22. *Valles S.M., Strong C.A., Dang P.M.* A picorna-like virus from the red imported fire ant, Solenopsis invicta: initial discovery, genome sequence, and characterization // Virology. — 2004. — V. 328. — № 1. — P. 151–157.

1.2.2.3.2. Ифлавивирусы (*Iflaviviridae*)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от англ. названия прототипного вируса: Infectious FLAcherie virus (см. табл. 1.2.8). Сем. *Iflaviridae* включает в себя единственный род ***Iflavirus***, которому принадлежат следующие вирусы: вирус инфекционной фляшерии (IFV — infectious flacherie virus) (прототипный); вирус капустных тлей 1 (BbV-1 — *Brevicoryne brassycae* virus 1)[68]; вирус медленного паралича пчёл (BSPV — bee slow paralysis virus); вирус деформированных крыльев пчёл (DWV — deformed wing virus)[69]; вирус чайной пяденицы (EoV — *Ectropis obliqua* virus)[70, 71]; вирус гладкокрылой волнянки (PnV — *Perina nuda* virus)[72, 73]; вирус мешотчато-

[68] BbV-1 синонимичен пикорнаподобному вирусу капустных тлей (BbPlV — *Brevicoryne brassycae* picorna-like virus).

[69] DWV включает в качестве подвида ранее самостоятельный вирус Какуго (KV — Kakugo virus) [11].

[70] EoV синонимичен пикорнаподобному вирусу чайной пяденицы (EoPV — *Ectropis obliqua* picorna-like virus).

[71] EoV, или EoPV, не следует путать с другим вирусом с похожим названием — нуклеополигедровирусом чайной пяденицы (EoNPV — *Ectropis obliqua* nucleopolyhedrovirus), принадлежащим роду *Nucleopolyhedrovirus* сем. *Baculoviridae*.

[72] PeV синонимичен пикорнаподобному вирусу гладкокрылой волнянки (PePV — *Perina nuda* picorna-like virus).

[73] PeV, или PePV, не следует путать с другим вирусом с похожим названием — нуклеополигедровирусом гладкокрылой волнянки (PenuNPV — *Perina nuda* nucleopolyhedrovirus), принадлежащим роду *Nucleopolyhedrovirus* сем. *Baculoviridae*.

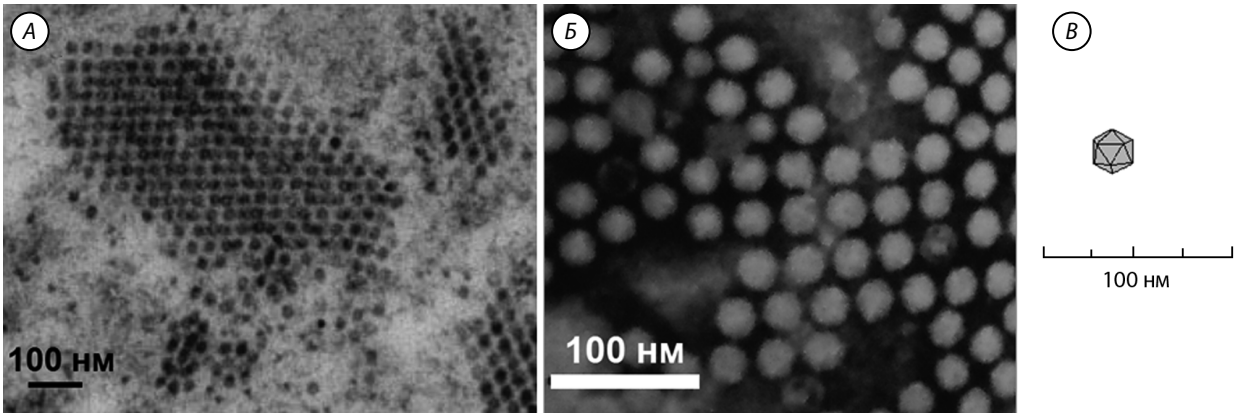


Рис. 1.2.39. Морфология вириона представителей *Iflaviridae* [3, 9]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов VDV-1 (*Iflavirus*); *Б* — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вириона IFV (*Iflavirus*); *В* — схематическое изображение вириона

го расплода пчёл (SBV — Sacbrood virus)[74]; вирус варроа 1 (VDV-1 — *Varroa destructor* virus 1). Все ифлавирусы серологически дистантны.

Вирионы *Iflaviridae* имеют стандартную для *Picornavirales* гексагональную форму (30 нм) с псевдо-(T = 3)-симметрией (см. рис. 1.2.36; 1.2.39); ρ_{CsCl} = 1,33–1,38 г/см^3.

У вирусов сем. *Iflaviridae* имеется односегментная моноцистронная вгРНК (8,8–10,1 тыс. н.о.), выступающая в качестве мРНК, с N-проксимальным расположением капсидных белков VP{1..3} (28–44 кДа) и минорного капсидного VP4 (4–12 кДа); 5′-UTR 130–180 н.о. и 3′-UTR 400–1200 н.о. IRES находится в 5′-UTR, и с единственной ORF считывается протяжённый полипептид, который сначала автопроцессируется на P1, содержащий структурные компоненты, и P2, содержащий репликазный блок Hel-Pro-RdRp. Полипептид P1 расщепляется на L-VP2, VP4, VP3, VP1. Небольшой лидерный белок L, обладающий, вероятнее всего, протеолитической активностью, отщепляется от VP2 перед сборкой вириона (см. табл. 1.2.9). Репликация ифлавирусов соответствует общей схеме *Picornavirales* и описана в пар. 1.2.2.3.

Ифлавирусы поражают главным образом насекомых (*Insecta*), а также паукообразных (*Arachnida*) (VDV-1), имея узкий видовой спектр хозяев. Все вирусы сем. *Iflaviridae* распространяются алиментарным путём [3], а DWV имеет дополнительный векторный путь распространения с помощью клещей *Varroa destructor* [10, 11].

IFV является этиологическим агентом фляшерии[75] (от франц. *flache* — мягкий, дряблый) — болезни мертвенности гусениц представителей семейства шелкопрядов (*Lepidoptera*, *Bombycidae*), при которой гусеницы сначала перестают питаться, теряют подвижность, становятся дряблыми, вытягиваются или свисают вниз головой; позже, через 12–16 ч после отказа от корма, гусеницы темнеют, через 24–48 ч — почти чёрные в результате загнивания (при этом и гусеницы, и коконы имеют характерный неприятный запах) [7, 14]. IFV способен наносить урон шелководству. Однако IFV (как и EoV [8, 13], и PnV [12]) может быть использован для борьбы с гусеницами как вредителями растений. SBV является этиологическим агентом мешотчатого расплода пчёл — опасного заболевания пчёл, при котором их личинки, погибая, приобретают сначала вид мешочка с жидкостью, а затем сухих крюкообразных

[74] SBV синонимичен вирусу Ротамштед (RothV — Rothamsted virus).

[75] Фляшерия вирусной этиологии практически всегда сопровождается вторичной бактериальной инфекцией *Bacillus cereus*, которая долгое время считалась основным возбудителем этого заболевания.

«стручков». Вирус может репродуцироваться в организме пчёл всех возрастов, но погибают только личинки в возрасте 5–6 сут, заражаясь от взрослых пчёл при кормлении [1, 6]. BSPV вызывает медленно развивающийся частичный паралич взрослых пчёл: на 10-е сутки после инокуляции вируса развивается парез передней пары конечностей, а ещё через 1–2 сут наступает гибель насекомого; вирус накапливается в высоких титрах в головном отделе и слюнных железах [2, 4]. DWV-инфекция развивается у пчёл медленно и позволяет развиться взрослым особям, у которых наиболее отчётливо проявляются симптомы заболевания: скрученные, смятые или рудиментарные крылья, раздутое (часто асимметричное) брюшко, паралич; в рое слышится необычно низкое гудение пчёл [5, 10, 11, 15]. Тройка ифлавирусов пчёл — DWV, BSPV, SBV — вносят заметный «вклад» в современное снижение численности и распад колоний пчёл [5], что может иметь неблагоприятные последствия для опыляемых растений и биосферы в целом. Что касается VDV-1, то хотя этот вирус и изолирован из клещей-варроа, в настоящее время отсутствуют данные, что он является патогеном пчёл, поэтому VDV-1 рассматривается как патоген собственно *Varroa destructor* [9].

Литература

1. *Нуждин А.С.* Пчёлы: улей и пасека. — М.: Колос, 1997. — 302 с.
2. *Carreck N.L., Ball B.V., Martin S.J.* Honey bee colony collapse and changes in viral prevalence associated with Varroa destructor // J. Apic. Res. — 2010. — V. 49. — P. 93–94.
3. *Chen Y.P., Nakashima N., Christian P.D. et al.* Family Iflaviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 846–849.
4. *de Miranda J.R., Dainat B., Locke B. et al.* Genetic characterization of slow bee paralysis virus of the honeybee (Apis mellifera L.) // J. Gen. Virol. — 2010. — V. 91. — Pt. 10. — P. 2524–2530.
5. *Genersch E., Aubert M.* Emerging and re-emerging viruses of the honey bee (Apis mellifera L.) // Vet. Res. — 2010. — V. 41. — № 6. — P. 54.
6. *Ghosh R.C., Ball B.V., Willcocks M.M. et al.* The nucleotide sequence of sacbrood virus of the honey bee: an insect picorna-like virus // J. Gen. Virol. — 1999. — V. 80. — Pt. 6. — P. 1541–1549.
7. *Li M., Man N., Qiu H. et al.* Detection of an internal translation activity in the 5' region of Bombyx mori infectious flacherie virus // Appl. Microbiol. Biotechnol. — 2012. — V. 95. — № 3. — P. 697–705.
8. *Lin M., Ye S., Xiong Y. et al.* Expression and characterization of RNA-dependent RNA polymerase of Ectropis obliqua virus // BMB Rep. — 2010. — V. 43. — № 4. — P. 284–290.
9. *Ongus J.R., Peters D., Bonmatin J.M. et al.* Complete sequence of a picorna-like virus of the genus Iflavirus replicating in the mite Varroa destructor // J. Gen. Virol. — 2004. — V. 85. — Pt. 12. — P. 3747–3755.
10. *Prisco G.D., Zhang X., Pennacchio F. et al.* Dynamics of persistent and acute deformed wing virus infections in honey bees, Apis mellifera // Viruses. — 2011. — V. 3. — № 12. — P. 2425–2441.
11. *Terio V., Martella V., Camero M. et al.* Detection of a honeybee iflavirus with intermediate characteristics between kakugo virus and deformed wing virus // New Microbiologica. — 2008. — V. 31. — P. 439–444.
12. *Wang C.H., Wu C.Y., Lo C.F.* A new picorna-like virus, PnPV, isolated from ficus transparent wing moth, Perinanuda (Fabricius) // J. Invertebr. Pathol. — 1999. — V. 74. — № 1. — P. 62–68.
13. *Wang X., Zhang J., Lu J. et al.* Sequence analysis and genomic organization of a new insect picorna-like virus, Ectropis obliqua picorna-like virus, isolated from Ectropis obliqua // J. Gen. Virol. — 2004. — V. 85. — Pt. 5. — P. 1145–1151.
14. *Xie L., Zhang Q., Lu X. et al.* The three-dimensional structure of Infectious flacherie virus capsid determined by cryo-electron microscopy // Sci. China. C. Life Sci. — 2009. — V. 52. — № 12. — P. 1186–1191.
15. *Yue C., Schröder M., Gisder S. et al.* Vertical-transmission routes for deformed wing virus of honeybees (Apis mellifera) // J. Gen. Virol. — 2007. — V. 88. — Pt. 8. — P. 2329–2336.

1.2.2.3.3. Марнавирусы (*Marnaviridae*) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от англ. MArine RNA-containing virus (РНК-содержащие вирусы моря). *Marnaviridae* включает один род ***Marnavirus***, который на сегодняшний день содержит единственный вирус: РНК-содержащий вирус рафидофициевых водорослей (HaRNAV — *Heterosigma akashiwo* RNA virus).

Вирионы *Marnaviridae* имеют стандартную для *Picornavirales* гексагональную форму (25 нм) с псевдо-(T = 3)-симметрией (см.

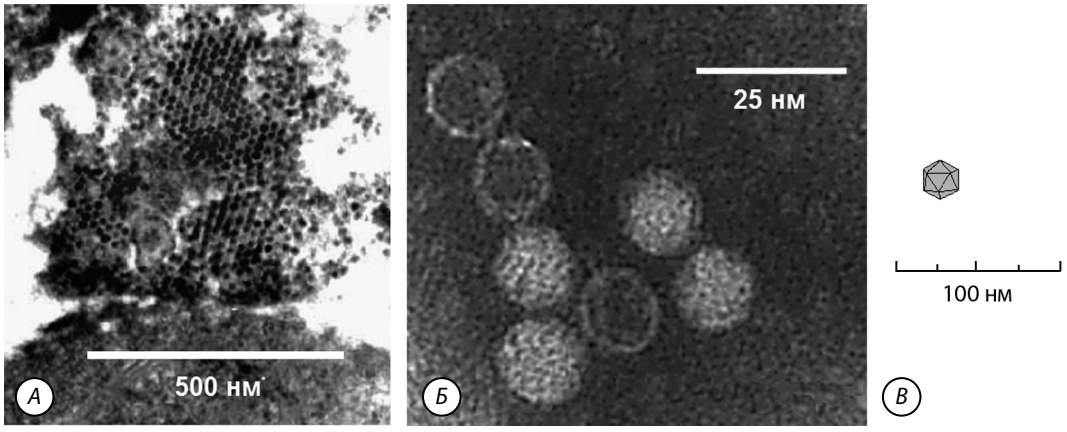


Рис. 1.2.40. Морфология вириона представителей *Marnaviridae* [3, 6]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов HaRNAV (*Marnavirus*) в цитоплазме *Heterosigma akashiwo*; *Б* — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов HaRNAV (*Marnavirus*); *В* — схематическое изображение вириона HaRNAV (*Marnavirus*)

рис. 1.2.36; 1.2.40); обладают устойчивостью к действию хлороформа.

Представители сем. *Marnaviridae* содержат односегментную моноцистронную вгРНК (8,6 тыс. н.о.), играющую роль мРНК, с С-проксимальным расположением капсидных белков VP1 (33 кДа), VP2 (24 кДа) и VP3 (29 кДа); 5′-UTR 483 н.о. и 3′-UTR 361 н.о. Структура генома марнавирусов представлена в табл. 1.2.9, а схема репликации соответствует общей схеме *Picornavirales*, описанной в пар. 1.2.2.3.

Единственным известным сегодня хозяином HaRNAV являются одноклеточные рафидофициевые[76] водоросли *Heterosigma akashiwo*. После инокуляции вируса инкубационный период составляет 25–30 ч [5], после чего появляются дочерние вирионы, но ультраструктурные изменения в клетках *H. akashiwo* развиваются уже через 12–16 ч: разбухание ЭР, вакуолизация и дезинтеграция цитоплазмы; вирионы сначала накапливаются в виде равномерно распределённого точечного поля на ЭМ-фотографиях, а позже формируют кристаллические скопления (см. рис. 1.2.40, *А*) [2, 3, 5, 6]. Через 48–60 ч происходит быстрый лизис инфицированных особей *H. Akashiwo*. Каждая инфицированная клетка производит в среднем $2 \cdot 10^4$ вирусных частиц. Показано, что вирусная инфекция существенно снижает фотосинтетическую активность *H. akashiwo*, однако репликация вируса не зависит от процесса фотосинтетического преобразования энергии [4].

Имеются данные о том, что не все популяции *H. akashiwo* обладают одинаковой чувствительностью к HaRNAV. Так, из 15 культур *H. akashiwo*, полученных из природных источников в прибрежных водах западных частей Тихого и Атлантического океанов, лишь 5 (33%) оказались способны поддерживать инфекцию HaRNAV [3]. Возможно, это связано и с недостаточно подробной проработкой таксономии рафидофициевых водорослей [1].

H. akashiwo наряду с другими представителями класса *Raphidophyceae* являются одним из основных компонентов планктона пресных водоёмов (особенно в сфагновых болотах, реже в крупных озёрах), а также в опреснённых морских бухтах, и даже далеко в открытом море в зоне выноса рек и прибрежных морских течений. Активное разрастание *H. akashiwo* является причиной «бурого цветения воды» и «красных приливов», с которыми связывают массовую гибель рыб [1]. Отсюда, с одной сто-

[76] Следует иметь в виду, что в научной литературе, выпущенной до 2005 г., рафидофициевые водоросли обозначаются как синонимичные хлоромонадам; однако с точки зрения современных представлений род *Chloromonas* относится к совершенно другим семейству, классу (*Chlorophyceae*) и даже отделу — зелёным водорослям (*Chlorophyta*) [1].

роны, HaRNAV может помочь в регулировании популяций *H. akashiwo*. С другой стороны, эпирафидофиции HaRNAV способны существенно снижать способность планктона к фотосинтезу [4, 6], что следует рассматривать в контексте более глобальных проблем.

Учитывая наличие в морской воде большого количества РНК, филогенетически близкой, но не идентичной RdRp HaRNAV [3], следует предполагать, что сем. *Marnaviridae* гораздо более многочисленно.

Литература

1. *Белякова Г.А., Дьяков Ю.Т., Тарасов К.Л.* Ботаника: в 4 т. — Т. 2. Водоросли и грибы. — М.: Академия, 2006. — 314 с.
2. *Culley A.I., Lang A.S., Suttle C.A.* High diversity of unknown picorna-like viruses in the sea // Nature. — 2003. — V. 424. — № 6952. — P. 1054–1057.
3. *Culley A.I., Lang A.S., Suttle S.A.* Family Marnaviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 850–854.
4. *Juneau P., Lawrence J.E., Suttle C.A. et al.* Effects of viral infection on photosynthetic processes in the bloom-forming alga Heterosigma akashiwo // Aquat. Microb. Ecol. — 2003. — V. 31. — P. 9–17.
5. *Lawrence J.E., Brussaard C.P., Suttle C.A.* Virus-specific responses of Heterosigma akashiwo to infection // Appl. Environ. Microbiol. — 2006. — V. 72. — № 12. — P. 7829–7834.
6. *Tai V., Lawrence J.E., Lang A.S. et al.* Characterization of HaRNAV, a single-stranded RNA virus causing lysis of Heterosigma akashiwo (Raphidophyceae) // J. Phycol. — 2003. — V. 39. — P. 343–352.

1.2.2.3.4. Пикорнавирусы (*Picornaviridae*)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от слияния лат. *pico* — маленький и англ. RNA (РНК), означая «вирусы с короткими вгРНК». *Picornaviridae* включает 17 родов: *Aquamavirus* (от лат. *aqua* — вода и лат. *mammalia* — млекопитающие), *Aphtovirus* (от др.-греч. ἄφθη — везикула в соответствии с ведущим симптомом заболевания, связанного с прототипным вирусом), *Avihepatovirus* (от лат. *avis* — птица и др.-греч. ήπαρ — печень), *Cardiovirus* (от др.-греч. καρδιά — сердце), *Cosavirus* (от англ. COmmon Stool-Associated picornaviruses — обычные пикорнавирусы каловых масс), *Dicipivirus* (от англ. DICIstronic PIcornaviruses — дицистронные пикорнавирусы), *Enterovirus* (от др.-греч. ἔντερον — кишка), *Erbovirus* (от названия прототипного вируса — Equine Rhinitis B virus), *Hepatovirus* (от др.-греч. ήπαρ — печень), *Kobuvirus* (от яп. *кобу* — бугорок, который напоминает вирион на ЭМ-фотографиях), *Megrivirus* (от лат. названия индейки (*MEleGRIs gallopavo*) — хозяина прототипного вируса), *Parechovirus* (от др.-греч. приставки παρα, означающей отличие, и ECHO[77]-вирусы), *Salivirus* (от англ. Stool Aishi-LIke viruses — айшиподобные вирусы, обнаруживаемые в каловых массах), *Sapelovirus* (от англ. Simian, Avian and Porcine Entero-Like viruses — вирусы обезьян, птиц и свиней, подобные вирусам рода *Enterovirus*), *Senecavirus* (от названия прототипного вируса — Seneca Valley virus), *Teschovirus* (от названия прототипного вируса — porcine TESCHOvirus), *Tremovirus* (от англ. epidemic TREMOr — устаревшие названия заболевания птиц, этиологически связанного с прототипным вирусом). Вирусы, входящие в сем. *Picornaviridae*, представлены в табл. 1.2.10.

Сем. *Picornaviridae* является одним из наиболее динамично дифференцирующимся на уровне родов. Так, ранее существовавший род *Rhinovirus* (см., например, [92]) в настоящее время ликвидирован, а входившие в него вирусы переведены в другие роды (см. табл. 1.2.10, 1.2.11). Из ранее неклассифицированных вирусов постоянно формируются новые роды (ср., например, [92] и [47]): *Aquamavirus*, *Avihepatovirus*, *Cosavirus*, *Dicipivirus*, *Megrivirus*, *Salivirus*, *Sapelovirus*, *Senecavirus*, *Tremovirus*. Большое и всё пополняющееся множество неидентифицированных вирусов станет в будущем источником новых родов, упорядочение которых, без сомнения, потребует (и уже требует)

[77] ECHO — сокращение от англ. Enteric Cytopathic Human Orphan, т.е. кишечные вирусы человека, не связанные с заболеванием (здесь обычно имеется в виду перевод слова orphan как «сиротка», апеллируя к отсутствию у этих вирусов «родительской нозологии»; однако возможен и другой перевод: orphan — зависшие данные в базе данных, указывая на отсутствие заполненности поля «нозология»).

Таблица 1.2.10

Представители сем. *Picornaviridae* и их хозяева

Вирус	Серотипы вируса (ранее — самостоятельные вирусы*)	Известные хозяева	Примечание	Источник
Aquamavirus:				
аквамавирус тюленей A (SAMV-A — seal aquamavirus A) (прототипный)	SAMV-A1	Тюлень обыкновенный (*Phoca vitulina*)	—	[48, 75]
Aphtovirus:				
вирус ринита A КРС (BRAV — bovine rhinitis A virus)	BRAV-{1, 2}	КРС (*Bovidae*)	BRAV-{1, 2} синонимичны бывшим риновирусам {1, 3} КРС (BRV-{1, 3} — bovine rhinovirus {1, 3}), входившим в несуществующий ныне род *Rhinovirus*	[80]
вирус ринита B КРС (BRBV — bovine rhinitis B virus)	BRBV-1	КРС (*Bovidae*)	BRBV-1 синонимичен бывшему риновирусу 2 КРС (BRV-2 — bovine rhinovirus 2), входившему в несуществующий ныне род *Rhinovirus*	[36]
вирус ринита A лошадей (ERAV — equine rhinitis A virus)	ERAV-1	Лошади (*Equidae*, *Equus*), человек (*Homo sapiens*)	ERAV-1 синонимичен бывшему риновирусу 1 лошадей (ERV-1 — equine rhinovirus 1), входившему в несуществующий ныне род *Rhinovirus*	[104]
вирус ящура (FMDV — foot-and-mouth disease virus) (прототипный)	FMDV-{A, C, O, SAT{1..3}, Asia 1}	Порядка 100 видов: главным образом — парнокопытные (*Artiodactyla*); гораздо реже — непарнокопытные (*Perissodactyla*), хищные (*Carnivora*), человек (*Homo sapiens*)	—	[8, 82, 96]
Avihepatovirus:				
вирус гепатита A уток (DHAV — duck hepatitis A virus) (прототипный)	DHAV-{1..3}	Пластинчатоклювые (*Anseriformes*)	DHAV-1 включает в себя ранее самостоятельный вирус гепатита уток 1 (DHV-1 — duck hepatitis virus 1)	[62]
Cardiovirus:				
вирус энцефаломиокардита (EMCV — encephalomyocarditis virus) (прототипный)	EMCV-1	Грызуны (*Rodentia*); дикие и домашние свиньи (*Sus scrofa*); содержащиеся в зоопарках слоны (*Elephantidae*), носороги (*Rhinocerotidae*), бегемоты (*Hippopotamidae*), ламы (*Lama glama*), антилопы (*Antilopinae*, *Bovinae*, *Neotraginae*, *Peleinae*), трёхпалые ленивцы (*Bradypodidae*), приматы (*Primates*); фазан (*Phasianus colchicus*); обыкновенная цесарка (*Numida meleagris*)	Вирусы Менго (MENV — Mengovirus), мышей Эльберфельд (MEV — нем. Maus Elberfeld Virus) и Колумбия-SK (ColSKV — Columbia-SK virus), ранее считавшиеся самостоятельными, являются штаммами EMCV-1	[22, 30, 94]

Продолжение табл. ↪

Продолжение табл. 1.2.10

Вирус	Серотипы вируса (ранее — самостоятельные вирусы*)	Известные хозяева	Примечание	Источник
	EMCV-2	Европейская лесная мышь (*Apodemus sylvaticus*)	—	[79]
	SAV	Иксодовые клещи *Ixodes persulcatus*, снятые с дикого кабана (*Sus scrofa*)	—	[6, 7, 63]
	SDVFV	Человек (*Homo sapiens*); иксодовые клещи *Hyalomma asiaticum* и *Dermacentor daghestanicus*	—	[6, 7, 45]
тейловирус (ThV — theilovirus)[1]	SAFV-{1..9}	Человек (*Homo sapiens*)	—	[35]
	TRV	Крысы (*Muridae*, *Rattus*)	Название theravirus (TRV) происходит от англ. THEiler-like RAt virus (подобный тейлеровскому вирус крыс) [59]; до 2008 г. TRV назывался TLV [74] в силу того же английского словосочетания	[59, 74]
	TMEV	Мышиные (*Rodentia*, *Muridae*); в первую очередь — домовая мышь (*Mus musculus*)	—	[33, 41, 93]
	VHEV	Человек (*Homo sapiens*)[2]	—	[9, 59, 83]
Cosavirus:			Ранее косавирусы назывались декавирусами (*Dekavirus*) [44]	
косавирус человека A (HCoSV-A — human cosavirus A) (прототипный)	HCoSV-A{1..4}	Человек (*Homo sapiens*)	—	[44]
косавирус человека B (HCoSV-B — human cosavirus B)	HCoSV-B1	Человек (*Homo sapiens*)	—	[44]
косавирус человека C (HCoSV-C — human cosavirus C)	HCoSV-C1	Человек (*Homo sapiens*)	—	[44]
косавирус человека D (HCoSV-D — human cosavirus D)	HCoSV-D1	Человек (*Homo sapiens*)	—	[44]
косавирус человека E (HCoSV-E — human cosavirus E)	HCoSV-E1	Человек (*Homo sapiens*)	—	[37]

Вирус	Серотипы вируса (ранее — самостоятельные вирусы*)	Известные хозяева	Примечание	Источник
Dicipivirus:				
кадицивирус A (CaDCV-A — cadicivrus A — canine dicipivirus A) (прототипный)	CaDCV-A1	Собаки (*Canis lupus familiaris*)	—	[101]
Enterovirus:				
энтеровирус КРС (BEV — bovine enterovirus)	BEV-A1	КРС (*Bovidae*), афалина (*Tursiops truncatus*)	Ранее энтеровирусы КРС-{1,2} (BEV-{1,2} — bovine enterovirus {1,2}) рассматривались как самостоятельные вирусы, но в настоящее время входят в состав BEV и разбиты на серотипы следующим образом: BEV-1 → BEV-A{1..4}; BEV-2 → BEV-B{1..6}	[67, 107]
	BEV-{A{2..4}, B{1..3, 5, 6}}	КРС (*Bovidae*)		[107]
	BEV-B4	КРС (*Bovidae*), лисий кузу (*Trichosurus vulpecula*)		[106, 107]
энтеровирус человека A (HEV-A — human enterovirus A)	BA13	Бабуин (*Papio cynocephalus*)	—	[70]
	CV-A{2..8, 10, 12, 14, 16}	Человек (*Homo sapiens*)	—	[72, 81]
	EV-A{71, 89..91, 114, 119}	Человек (*Homo sapiens*)	—	[20, 69]
	EV-A76	Человек (*Homo sapiens*), шимпанзе (*Pan troglodytes*)	—	[32, 69]
	EV-A92	Чёрный мангабей (*Cercocebus atys*), макаки-резус (*Macaca mulatta*), свинообразный макак (*Macaca nemestrina*)	—	[69]
	SV 19	Макака-крабоед (*Macaca fascicularis*), макака-резус (*Macaca mulatta*), свинообразный макак (*Macaca nemestrina*), бабуин (*Papio cynocephalus*)	—	[70, 86]
	SV 43	Макака-крабоед (*Macaca fascicularis*)	—	[70]
	SV 46	Макака-резус (*Macaca mulatta*), свинообразный макак (*Macaca nemestrina*)	—	[70]
энтеровирус человека B (HEV-B — human enterovirus B)	CV-{A9, B{1..4, 6, 9}}	Человек (*Homo sapiens*)	—	[47]
	CV-B5	Домашние и дикие свиньи (*Sus scrofa*), человек (*Homo sapiens*)	CV-B5 включает в себя ранее самостоятельный вирус везикулярной болезни свиней (SVDV — swine vesicular disease virus)	[31]

Продолжение табл. ↳

Продолжение табл. 1.2.10

Вирус	Серотипы вируса (ранее — самостоятельные вирусы*)	Известные хозяева	Примечание	Источник
	ECHO-{1..7, 9, 11..21, 24..27, 29..33}	Человек (*Homo sapiens*)	ECHO-9 включает в себя ранее самостоятельный вирус Коксаки A23 (CV-A23 — coxsakievirus A23)	[47]
	EV-B{69, 73..75, 77..88, 93, 97, 98, 100, 101, 106, 107}	Человек (*Homo sapiens*)	—	[47]
	EV-B110	Шимпанзе (*Pan troglodytes*)	—	[32]
	EV-SA5	Зелёная мартышка (*Cercopithecus aethiops*), верветка (*Chlorocebus pygerythrus*), бабуин (*Papio cynocephalus*)	—	[65, 86]
энтеровирус человека C (HEV-C — human enterovirus C) (прототипный)	CV-A{1, 11, 13, 17, 19..22, 24}	Человек (*Homo sapiens*)	—	[19]
	EV-C{95, 96, 99, 102, 104, 105, 109, 113, 116}	Человек (*Homo sapiens*)	—	[19]
	PV-{1..3}	Человек (*Homo sapiens*)	—	[2, 10, 19]
энтеровирус человека D (HEV-D — human enterovirus D)	EV-D{68, 70, 94}	Человек (*Homo sapiens*)	EV-D68 включает в себя ранее самостоятельный вирус ринита человека 87 (HRV-87 — human rhinovirus 87)	[46, 91]
	EV-D111	Человек (*Homo sapiens*), шимпанзе (*Pan troglodytes*)	—	[32, 46]
	EV-D120	Горилла (*Gorilla gorilla*)	—	[32]
риновирус человека A (HRV-A — human rhinovirus A)	HRV-A{1, 2, 7, 8..13, 15, 16, 18..25, 28..34, 36, 38..41, 43..47, 49..51, 53..68, 71, 73..78, 80..82, 85, 88..90, 94..96, 98, 100..103}	Человек (*Homo sapiens*)	—	[66, 88]
риновирус человека B (HRV-B — human rhinovirus B)	HRV-B{3..6, 14, 17, 26, 27, 35 37, 42, 48 52, 69, 70, 72, 79, 83, 84, 86, 91..93, 97, 99}	Человек (*Homo sapiens*)	—	[40]
риновирус человека C (HRV-C — human rhinovirus C)	HRV-C{1..50}	Человек (*Homo sapiens*)	—	[16, 90]

Вирус	Серотипы вируса (ранее — самостоятельные вирусы*)	Известные хозяева	Примечание	Источник
энтеровирус свиней B (PEV-B — porcine enterovirus B)	OEV-1	Домашняя овца (*Ovis aries*)	—	[17]
	PEV-{9, 10, 14}	Домашняя свинья (*Sus scrofa domesticus*)	—	[50]
	PEV-15	Дикая свинья (*Sus scrofa*)	—	[18]
энтеровирус обезьян A (SEV-A — simian enterovirus A)	SEV-A1	Зелёная мартышка (*Cercopithecus aethiops*)	SEV-A1 включает в себя ранее самостоятельные вирусы SV{4, 28} и SA4	[65, 71]
	A2V	Краснорукий тамарин (*Saguinus midas*)	—	[61]
неклассифицированные вирусы рода *Enterovirus*	EV-{103, 112, 115}	Свинообразный макак (*Macaca nemestrina*)	—	[68]
	EV-108	Бабуин (*Papio cynocephalus*)	—	[71]
	SV6	Макака-резус (*Macaca mulatta*)	—	[39]
	SV47	Макака-крабоед (*Macaca fascicularis*)	—	[47]
Erbovirus:				
вирус ринита B лошадей (ERBV — equine rhinitis B virus) (прототипный)	ERBV-{1..3}	Лошади (*Equidae*, *Equus*)	ERBV-{1, 2} синонимичны риновирусам лошадей {2..3} (ERV-{2..3} — equine rhinovirus {2..3}), входившим в несуществующий ныне род *Rhinovirus*	[38]
Hepatovirus:				
вирус гепатита A (HAV — hepatitis A virus) (прототипный)	HAV-1	Приматы (*Primates*), включая человека (*Homo sapiens*)	—	[5, 12, 15, 76]
Kobuvirus:				
вирус Айши (AiV — Aichi virus) (прототипный)	AiV-1	Человек (*Homo sapiens*)	—	[73]
	CKV	Собака (*Canis lupus*)	—	[43]
	MuKV	Мышеобразные (*Myomorpha*)	—	[77]
кобувирус КРС (BKV — bovine kobuvirus)	BKV-1	КРС (*Bovidae*)	—	[105]
	SKV	Домашняя овца (*Ovis aries*)	—	[84]
кобувирус свиней (PKV — porcine kobuvirus)	PKV-1	Домашняя свинья (*Sus scrofa domesticus*)	—	[60]
Неклассифицированные вирусы рода *Kobuvirus*	BatKV	Летучие мыши (*Chiroptera*, *Microchiroptera*)	—	[57]

Продолжение табл. ↳

Продолжение табл. 1.2.10

Вирус	Серотипы вируса (ранее — самостоятельные вирусы*)	Известные хозяева	Примечание	Источник
Megrivirus:				
мелегривирус A (MELV-A — melegrivirus A) (прототипный)	MELV-A	Индейка (*Meleagris gallopavo*)	Термин melegrivirus происходит от лат. названия индейки (*MELEGRIs gallopavo*), из которой изолирован прототипный вирус. MELV-A синонимичен вирусу гепатита индеек (THV — turkey hepatitis virus)	[27]
Parechovirus:				
парэховирус человека (HPeV — human parechovirus) (прототипный)	HPeV-{1..16}	Человек (*Homo sapiens*)	HPeV-{1, 2} ранее классифицировались как ECHO-{22, 23} соответственно	[26, 87, 97]
вирус Льюнган (LV — Ljungan virus)	LV-{1..4}	Мышеобразные (*Rodentia*, *Myomorpha*); человек (*Homo sapiens*)	—	[42]
Salivirus:				
классевирус человека 1 (HKLV-1 — human klassevirus 1)	HKLV-1	Человек (*Homo sapiens*)	Термин *klassevirus* происходит от англ. Kobu-Like viruses Associated with Stool and SEwage (Кобу-подобные вирусы, ассоциированные с каловыми массами и сточными водами)	[28, 29]
саливирус (SaV — salivirus) (прототипный)	SaV NG-J1	Человек (*Homo sapiens*)	—	[58]
Sapelovirus:				
сапеловирус птиц (ASV — avian sapelovirus)	ASV-1	Утиные (*Anatidae*)	ASV-1 включает в себя в ранге штамма ранее самостоятельный пикорнавирус уток TW90A (DPiVTW90A — duck picornavirus TW90A).	[95]
пикорнавирус летучих мышей (BPV — bat picornavirus)	BPV-{1..3}	Летучие мыши (*Chiroptera*, *Microchiroptera*)	—	[54]
сапеловирус чёрных морских львов (CslSV — California sea lion sapelovirus)	CslSV-{1, 2}	Чёрный морской лев (*Zalophus californianus*)	—	[56]

Вирус	Серотипы вируса (ранее — самостоятельные вирусы*)	Известные хозяева	Примечание	Источник
сапеловирус мышей (MuSV — murine sapelovirus)	MuSV-1	Мышеобразные (*Rodentia, Myomorpha*)	—	[77]
сапеловирус свиней (PSV — porcine sapelovirus) (прототипный)	PSV-1	Дикие и домашние свиньи (*Sus scrofa*)	PSV-1 синонимичен энтеровирусу A свиней (PEV-A — porcine enterovirus A) и энтеровирусу 8 свиней (PEV-8 — porcine enterovirus 8), в качестве которых он ранее фигурировал в научной литературе	[95]
сапеловирус обезьян (SSV — simian sapelovirus)	SSV-{1..3}	Приматы (*Primates*)	SSV-1 синонимичен обезьяньему вирусу 2 (SV2 — simian virus 2), в качестве которого он ранее фигурировал в научной литературе	[95]
Senecavirus:				
вирус Сенека-Валли (SVV — Seneca Valley virus) (прототипный)	SVV-1	Вирус описан как контаминант клеточной линии PER.C6; естественные хозяева неизвестны;	—	[99]
Teschovirus:				
вирус тешенской болезни свиней (PTV — porcine teschovirus) (прототипный)	PTV-{1..13}	Дикие и домашние свиньи (*Sus scrofa*)	PTV-1 синонимичен энтеровирусу свиней 1 (PEV-1 — porcine enterovirus 1) и вирусу Тальфан (TALV — Talfan virus)	[18, 25]
Tremovirus:				
вирус энцефаломиелита птиц (AEV — avian encephalomyelitis virus) (прототипный)	AEV-1	Фазановые (*Phasianidae*)	—	[98]
Неклассифицированные вирусы:				
пикорнаподобный вирус баррамунди (BaPV — barramundi picorna-like virus)	BaPV-1	Баррамунди, или белый морской окунь (*Lates calcarifer*)	—	[100]
пикорнавирус синежаберного солнечника (BGPV — bluegill picornavirus)	BGPV-1	Синежаберный солнечник (*Lepomis macrochirus*) — рыба из отр. Окунеобразных (*Perciformes*)	—	[85]

Продолжение табл. ↳

Окончание табл. 1.2.10

Вирус	Серотипы вируса (ранее — самостоятельные вирусы*)	Известные хозяева	Примечание	Источник
кобуподобный вирус летучих мышей (BKLV — bat Kobu-like virus)	BKLV-1	Летучие мыши (*Chiroptera, Microchiroptera*)	—	[57]
пикорнавирус собак (CaPV — canine picornavirus)	CaPV-1	Собаки (*Canis lupus familiaris*)	—	[101]
пикорнавирус карпа (CarPV — carp picornavirus)	CarPV-1	Карп (*Cyprinus carpio*)	—	[53]
пикорнавирус угря (EPV — eel picornavirus)	EPV-1	Речной угорь обыкновенный (*Anguilla anguilla*)	—	[78]
пикорнавирус кошек (FePV — feline picornavirus)	FePV-1	Домашние кошки (*Felis silvestris catus*)	—	[55]
пикорнавирус Йа-йо (IaioPV — Ia io picornavirus)	IaioPV-1	Гладконосые летучие мыши (*Vespertilionidae*)	Термин *Ia io picornavirus* происходит от местного южнокитайского названия гладконосых летучих мышей	[103]
мосавирус (MOSAV — mosavirus)	MOSAV-1	Каньонный хомячок (*Peromyscus crinitus*)	Термин *mosavirus* происходит от англ. MOuse Stool-Associated picornavirus (пикорнавирус, ассоциированный с каловыми массами мышей)	[77]
пикорнавирус обыкновенного длиннокрыла (MschPV — *Miniopterus schreibersii* picornavirus)	MschPV-1	Обыкновенный длиннокрыл (*Miniopterus schreibersii*)	—	[103]
пикорнавирус сизого голубя (PiPV — pigeon picornavirus)	PiPV-1	Сизый голубь (*Columba livia*)	—	[49]
пикорнавирус азиатского подковоноса (RafPV — *Rhinolophus affinis* picornavirus)	RafPV-1	Азиатский подковонос (*Rhinolophus affinis*)	—	[103]
росавирус (ROSAV — rosavirus)	ROSAV-1	Каньонный хомячок (*Peromyscus crinitus*)	Термин *rosavirus* происходит от англ. ROdent Stool-Associated picornavirus (пикорнавирусы, ассоциированные с каловыми массами грызунов)	[77]

Вирус	Серотипы вируса (ранее — самостоятельные вирусы*)	Известные хозяева	Примечание	Источник
пикорнаподобный вирус морских окуней (SBPV — sea-bass picorna-like virus)	SBPV-1	Морские окуни (*Scorpaenidae*, *Sebastes*)	—	[100]
пикорнавирус овец (ShPV — sheep picornavirus)	ShPV-1	Домашняя овца (*Ovis aries*)	—	[47]
пикорнаподобный вирус корюшки (SmPV — smelt picorna-like virus)	SmPV-{1..2}	Корюшка (*Osmerus eperlanus*)	—	[100]
пасивирус свиней (SPaV — swine pasivirus)	SPaV-1	Домашняя свинья (*Sus scrofa domesticus*)	Термин *pasivirus* происходит от англ. PArecho SIster-clade virus (вирусы, родственные парэховирусам)	[89]
пикорнавирус черепах (TPV — tortoise picornavirus)	TPV-1	Сухопутные черепахи (*Testudinidae*)	—	[34]
вирус дроздов (TRDV — turdivirus)	TRDV-{1..3}	Представители семейства Дроздовых (*Turdidae*)	—	[102]
пикорнаподобный вирус белокорого палтуса (TuPV — turbot picorna-like virus)	TuPV-1	Белокорый палтус (*Scophthalmus maximus*)	—	[100]

[1] Название ThV происходит от англ. Theiler's murine encephalomyelitis-like virus (вирус, подобный вирусу Тейлера мышей).

[2] VHEV был изолирован из головного мозга и СМЖ погибшего пациента (коренного жителя Вилюйской низменности) с хронической формой энцефалита на модели интрацеребрально инфицированных нбм [9]. Позже J. Casals (1963) показал антигенную близость VHEV с вирусами Менго и энцефаломиокардита мышей; A.E. Pritchard и соавт. (1992) выделили VHEV в отдельный подтип, что было далее подтверждено G. Sun и соавт. (2011) при филогенетическом анализе известных штаммов тейловируса; однако, учитывая тот факт, что VHEV прошёл большое количество пассажей на мышах, некоторые исследователи выражают сомнение в идентичности VHEV исходному этиологическому агенту Вилюйского энцефалита человека [47, 83].

* Примечание: A2V — A-2 plaque virus (бляшкообразующий вирус A-2); BA13 — baboon enterovirus A13 (энтеровирус бабуинов A13); CKV — canine kobuvirus (кобувирус собак); CV — coxsackievirus (вирус Коксаки); PKV — porcine Kobuvirus (кобувирус свиней); ECHO — echovirus (эховирус); EV — enterovirus (энтеровирус); MuKV — murine kobuvirus (кобувирус мышей); OEV — ovine enterovirus (энтеровирус овец); PV — poliovirus (вирус полиомиелита); SA — simian agent (обезьяний инфекционный агент); SAFV — Saffold virus (вирус Саффолд); SAV — Sikhote-Alin virus (вирус Сихотэ-Алинь); SDVFV — Syr-Darya Valley fever virus (вирус лихорадки долины Сырдарьи); SKV — sheep kobuvirus (кобувирус овец); SV — simian virus (обезьяний вирус); TMEV — Theiler's murine encephalomyelitis virus (вирус Тейлера мышей); TRV — theravirus (теравирус); VHEV — Vilyuisk human encephalomyelitis virus (вирус вилюйского энцефаломиелита человека).

Таблица 1.2.11

Уточнённые данные классификации вирусов сем. *Picornaviridae*

Прежнее таксономическое положение		Новое таксономическое положение		
род в сем. *Picornaviridae*	**вирус***	**вирус*/серотип**	**род**	**семейство**
Cardiovirus	TLV	ThV/TRV	*Cardiovirus*	*Picornaviridae*
Enterovirus	ECHO-8	HEV-B/ECHO-1	*Enterovirus*	*Picornaviridae*
	ECHO-10	MRV-1	*Orthoreovirus*	*Reoviridae*
	ECHO-22	HPeV/HPeV-1	*Parechovirus*	*Picornaviridae*
	ECHO-23	HPeV/HPeV-2	*Parechovirus*	*Picornaviridae*
	ECHO-28	HRV-A/HRV-A1	*Enterovirus*	*Picornaviridae*
	CV-A15	HEV-C/CV-A11	*Enterovirus*	*Picornaviridae*
	CV-A18	HEV-C/CV-A13	*Enterovirus*	*Picornaviridae*
	CV-A23	HEV-B/ECHO-9	*Enterovirus*	*Picornaviridae*
	EV-72	HAV/HAV-1	*Hepatovirus*	*Picornaviridae*
	PEV-{1..7, 11..13}	PTV-{1..10}	*Teschovirus*	*Picornaviridae*
	PEV-8	PSV/PSV-1	*Enterovirus*	*Picornaviridae*
	PV	HEV-C/PV-{1..3}	*Enterovirus*	*Picornaviridae*
	SV2	SSV/SSV-1	*Sapelovirus*	*Picornaviridae*
	SV49	SSV/SSV-2	*Sapelovirus*	*Picornaviridae*
	SA4	SEV-A/SEV-A1	*Enterovirus*	*Picornaviridae*
	Simian EV {N125, N203}	EV-108	*Enterovirus*	*Picornaviridae*
	SV{4, 28}	SEV-A/SEV-A1	*Enterovirus*	*Picornaviridae*
	SV{16, 18, 42, 44, 45}	SSV/SSV-3	*Sapelovirus*	*Picornaviridae*
Rhinovirus	BRV-{1, 3}	BRAV/BRAV-{1, 2}	*Aphtovirus*	*Picornaviridae*
	BRV-2	BRBV/BRBV-1	*Aphtovirus*	*Picornaviridae*
	ERV-1	ERAV/ERAV-1	*Aphtovirus*	*Picornaviridae*
	ERV-{2, 3}	ERBV/ERBV-{1, 2}	*Erbovirus*	*Picornaviridae*
	HRV-{1, 2, 7, 8..13, 15, 16, 18..25, 28..34, 36, 38..41, 43..47, 49..51, 53..68, 71, 73..78, 80..82, 85, 88..90, 94..96, 98, 100..103}	HRV-A/HRV-A{1, 2, 7, 8..13, 15, 16, 18..25, 28..34, 36, 38..41, 43..47, 49..51, 53..68, 71, 73..78, 80..82, 85, 88..90, 94..96, 98, 100..103}	*Enterovirus*	*Picornaviridae*
	HRV-{3..6, 14, 17, 26, 27, 35, 37, 42, 48, 52, 69, 70, 72, 79, 83, 84, 86, 91..93, 97, 99}	HRV-B/HRV-B{3..6, 14, 17, 26, 27, 35 37, 42, 48 52, 69, 70, 72, 79, 83, 84, 86, 91..93, 97, 99}	*Enterovirus*	*Picornaviridae*
	HRV-87	HEV-D/EV-D68	*Enterovirus*	*Picornaviridae*
Неклассифицированные	DHV-1	DHAV/DHAV-1	*Avihepatovirus*	*Picornaviridae*
	DHV-{2, 3}	AAstV 3	*Avastrovirus*	*Astroviridae*
	DPiVTW90A	ASV/ASV-1	*Sapelovirus*	*Picornaviridae*
	THV	MELV-A/MELV-A	*Megrivirus*	*Picornaviridae*

* См. обозначения в табл. 1.2.10.

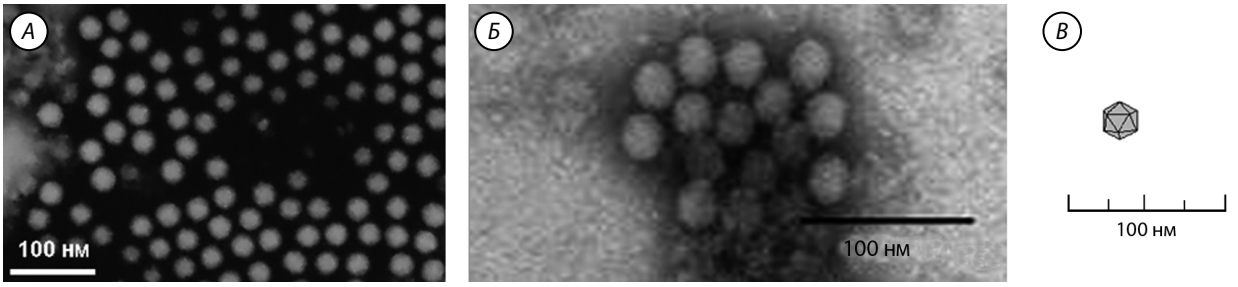


Рис. 1.2.41. Морфология вириона представителей *Picornaviridae* [26, 47, 92]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов HEV-C (PV-1) (*Enterovirus*); *Б* — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вириона PTV-1 (*Teschovirus*); *В* — схематическое изображение вириона

введения таксономических единиц ранга подсемейства. Кроме того, в начале XX в. в связи с широким внедрением молекулярно-генетических методов исследований идёт интенсивный процесс уточнения таксономического положения вирусов сем. *Picornaviridae* (см. табл. 1.2.11), что следует учитывать при анализе результатов научных исследований прежних лет.

Вирионы *Picornaviridae* имеют стандартную для *Picornavirales* гексагональную форму (22–30 нм) с псевдо-(T = 3)-симметрией (см. рис. 1.2.36; 1.2.41); Mr = 8–9 МДа; $s_{20,w}$ = 140–165 S (для дефектных, лишённых вгРНК вирионов: $s_{20,w}$ = 70–80 S); ρ_{CsCl} = 1,33–1,45 г/см^3; устойчивы к хлороформу и неионным детергентам; показана высокая чувствительность к свету в присутствие фотодинамических красителей (например, профлавина, нейтрального красного и т.п.).

Представители сем. *Picornaviridae* имеют односегментную вгРНК (7,0–8,8 тыс. н.о.; доля G-C-пар — 35–60%), служащую мРНК, с N-проксимальным расположением капсидных белков; 5′-конец фланкирован VPg (2,2–3,9 кДа); 5′-UTR (0,5–1,5 тыс. н.о.) содержит IRES (220–450 н.о.) и элементы управления трансляцией в форме вторичных структур РНК; 3′-UTR (40–330 н.о.) (см. табл. 1.2.9).

Связываясь с клеточным рецептором (табл. 1.2.12), вирус проникает в цитоплазму и «предоставляет» свою вгРНК$^+$ в качестве мРНК. Несмотря на то что вгРНК$^+$ по своей структуре отличается от мРНК отсутствием 5′-кэпа и наличием на этой позиции 5′-VPg, клеточные рибосомы связываются с IRES (см. табл. 1.2.9), игнорируя проксимальный 5′-конец. Репликация пикорнавирусов соответствует общей схеме *Picornavirales* и описана в пар. 1.2.2.3.

Таблица 1.2.12

Клеточные рецепторы, установленные для представителей сем. *Picornaviridae* [47, 92]

Род	Вирус*	Рецептор
Aphtovirus	FMDV	Гепарансульфат и $\alpha_v\beta_6$-интегрин
	ERAV	Сиаловая кислота
Cardiovirus	EMCV	VCAM-1 (от англ. Vascular Cell Adhesion Molecule 1, CD106)
	TMEV	Сиаловая кислота и гепарансульфат (для штаммов с высоким уровнем нейровирулентности)
Enterovirus	CV-B	CAR (от англ. Coxsacievirus/Adenovirus Receptor)
	EV-D70	сиаловая кислота
	HEV-B/ ECHO-1	VLA-2 (от англ. Very Late Antigen 2; β1-integrin)
	HEV-C, HRV	ICAM-1 (от англ. Intracellular Adhesion Molecule 1)
	HRV	LDLR (от англ. Low-Density Lipoprotein Receptor)
	HEV-C/ PV-{1..3}	PVR (от англ. PolioVirus Receptor)
Parechovirus	HPeV-1	$\alpha_v\beta_3$- и $\alpha_v\beta_6$-интегрины

* Пояснения сокращений вирусов см. в табл. 1.2.10.

При считывании главного полипротеинового предшественника P0 (≈ 220 кДа) с единственной ORF (см. табл. 1.2.9) происходит котран-

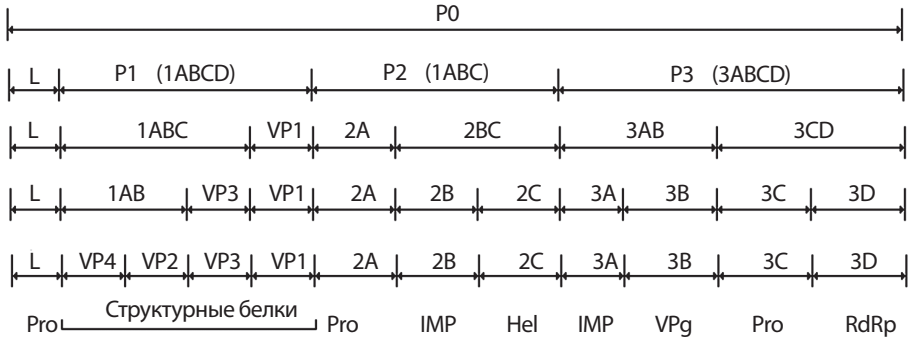


Рис. 1.2.42. Продукты процессинга полипротеина P0 у представителей сем. *Picornaviridae*

сляционный процессинг вирусными протеазами как в их конечной форме, так и в составе белков-предшественников (рис. 1.2.42). У всех пикорнавирусов имеются $2A^{Pro}$ и $3C^{Pro}$, а у афтовирусов функцию дополнительной протеазы выполняет лидерный белок L^{Pro}. Кардиовирусы также имеют лидерный белок L, но у вирусов этого семейства он не обладает протеолитической активностью.

Вирусные протеазы участвуют не только в процессинге вирусных белков, но и в угнетении синтеза клеточных белков [1, 13, 14, 64]. Так, $3C^{Pro}$ расщепляет сразу несколько функционально важных клеточных белков: TBP — ключевой компонент транскрипционного фактора TFIID, необходимого для функционирования РНК-полимеразы II [64]; ДНК-связывающий белок UBF — белок контроля связывания РНК-полимеразы I с промоторами генов рРНК [14]; транскрипционный фактор TFIIC — необходим для функционирования РНК-полимеразы III, синтезирующей тРНК; нуклеопорины p153 и p62, входящие в состав ядерной поры (совместно с $2A^{Pro}$, а у афтовирусов — совместно с L^{Pro}); фактор инициации трансляции eIF4G (совместно с $2A^{Pro}$; у кардиовирусов 2A не расщепляет eIF4G) [47, 52]. Таким образом, пикорнавирусные протеазы ингибируют синтез клеточных РНК *de novo*, транспорт из ядра в цитоплазму и трансляцию ранее синтезированных мРНК. Вместе с тем это не влияет на синтез и трансляцию гРНК вируса, так как они содержат 5′-VPg, а посадка рибосом на РНК осуществляется с помощью IRES (см. табл. 1.2.9).

Вирусные белки 2B и 3A относятся к классу интегральных мембранных белков (IMP — от англ. integral membrane protein) (см. рис. 1.2.42) и ассоциированы с мембранами ЭР. Взаимодействуя с клеточными белками, вирусный белок 3A подавляет транспорт белков из ЭР в аппарат Гольджи [24], а 2A — из аппарата Гольджи к цитоплазматической мембране, что способствует накоплению Ca^{2+} во внутриклеточной среде клетки-мишени и изменяет проницаемость внешней мембраны [51]. В результате инфицированная клетка резко снижает секрецию белков. Это, с одной стороны, способствует развитию вирусной инфекции, так как, во-первых, не продуцируются цитокины, а во-вторых, вирусные белки в комплексе с MHC-I не экспонируются на внешней мембране, что делает инфицированные клетки «невидимыми» для цитотоксических $CD8^+$-Т-лимфоцитов. С другой — на поверхности инфицированной клетки пропадают и молекулы MHC-I, что делает инфицированную клетку мишенью для NK-клеток [1, 13].

В подавляющем большинстве случаев пикорнавирусы имеют узкий спектр хозяев (исключение — EMCV и FMDV — см. табл. 1.2.10). Представители сем. *Picornaviridae* распространяются фекально-оральным (*Enterovirus* (BEV, HEV-{A..D}, PEV-B, SEV-A), *Hepatovirus*, *Kobuvirus*, *Sapelovirus*, *Tremovirus*), воздушно-капельным (*Aphtovirus*, *Erbovirus*, *Enterovirus* (HRV-{A..C})) путями, обоими этими путями (*Avihepatovirus*, *Cardiovirus*, *Parechovirus*, *Teschovirus*) или с помощью переносчиков — комаров (EMCV-1) [47] и иксодовых клещей (SAV, SDVFV) [6, 7, 45, 63].

Пикорнавирусы поражают пищеварительный тракт, верхние отделы респираторного тракта, нервную и мышечную системы, являясь этиологическими агентами широкого спектра заболеваний — от ОРВЗ и конъюнктивитов до менингитов, энцефалитов и миокардитов.

Наибольшее эпидемиологическое значение среди *Picornaviridae* имеет вирус полиомиелита — HEV-C/PV-{1..3} (*Enterovirus*), который вплоть до разработки вакцины во второй половине XX в. был причиной детских паралитических полиомиелитов [2, 3, 10, 11, 19]. Риновирусы человека, HRV-{A..C} (*Enterovirus*) с их 152 известными на сегодняшний день серотипами — распространённая причина ринитов и фарингитов у человека; ряд серотипов HEV-{A..D} (*Enterovirus*) — ринофарингитов и геморрагических конъюнктивитов; HAV (*Hepatovirus*) — острого эпидемического гепатита; HPeV, LV (*Parechovirus*), HAV (*Hepatovirus*), AiV (*Kobuvirus*), HCoSV-{A..E} (*Cosavirus*), HKLV-1, SaV (*Salivirus*) — энтеритов; FMDV (*Aphtovirus*), HEV-B/CV-B5 (*Enterovirus*) — везикулярных поражений слизистых оболочек носа и ротоглотки; EMCV, ThV (*Cardiovirus*) — лихорадок и энцефаломиокардитов; HEV-{B, C} (*Enterovirus*), ThV (*Cardiovirus*) — эпидемических менингитов.

Большое ветеринарное значение имеет FMDV (*Aphtovirus*), известный как вирус ящура, являющийся этиологическим агентом одноимённого заболевания копытных, а также хищников и людей, которое клинически проявляется интоксикацией и везикулёзно-эрозивным поражением слизистых оболочек ротовой и носовой полостей, а также кожи межпальцевых складок и околоногтевого ложа [8, 82, 96]. HEV-B/CV-B5 (*Enterovirus*) — возбудитель везикулярной болезни свиней, для которой характерна лихорадка и пузырьковая сыпь на коже различных частей тела с последующей эрозией в полости рта и на морде, ногах и сосках [31]. Клинически это заболевание напоминает ящур, связанный с FMDV, и часто маскирует его при эпизоотиях [4] и спорадических случаях заболевания людей [21]. Другим смертельно опасным патогеном свиней является PTV (*Teschovirus*), известный также как вирус полиомиелита свиней. Связанное с ним заболевание проявляется главным образом у поросят в возрасте 2–10 мес. и протекает с симптомами поражения ЦНС и спинного мозга; смерть чаще всего наступает от паралича центра дыхания [18].

В целом актуальность для скотоводства имеют BRAV, BRBV, FMDV (*Aphtovirus*), EMCV (*Cardiovirus*), BEV (*Enterovirus*), BKV (*Kobuvirus*); коневодства — ERAV, FMDV (*Aphtovirus*), EMCV (*Cardiovirus*), ERBV (*Erbovirus*); свиноводства — FMDV (*Aphtovirus*), EMCV (*Cardiovirus*), PEV-B (*Enterovirus*), BKV (*Kobuvirus*), PSV (*Sapelovirus*), PTV (*Teschovirus*), SPaV (неклассифицированный); овцеводства — FMDV (*Aphtovirus*), PEV-B (*Enterovirus*), BKV (*Kobuvirus*), ShPV (неклассифицированный); собаководства — FMDV (*Aphtovirus*), CaDCV-A (*Dicipivirus*), AiV (*Kobuvirus*), CaPV (неклассифицированный); кошководства — FMDV (*Aphtovirus*), FePV (неклассифицированный); птицеводства — DHAV (*Avihepatovirus*), EMCV (*Cardiovirus*), ASV (*Sapelovirus*), AEV (*Tremovirus*), PiPV, TRDV (неклассифицированные) (см. табл. 1.2.10).

Литература

1. *Гаврюшина Е.С.* Кооперация между белками пикорнавирусов для преодоления защитных механизмов клетки // Журн. общ. биол. — 2009. — Т. 70. — № 3. — С. 245–248.
2. *Дроздов С.Г., Иванова О.Е.* Полиомиелит // Вопр. вирусол. — 2012. — Прил. 1. — С. 76–90.
3. Лашкевич В.А. 50 лет живой пероральной вакцине против полиомиелита // Вопр. вирусол. — 2009. — № 6. — С. 44–48.
4. *Луговская Н.Н., Харитонова Е.Н., Никифоров В.В. и др.* Сравнение разных вариантов иммуноферментного анализа для выявления антител к вирусу везикулярной болезни свиней в сыворотках крови от экспериментально заражённых животных // Вопр. вирусол. — 2010. — Т. 55. — № 3. — С. 44–47.
5. *Лукашев А.Н.* Роль рекомбинации в эволюции пикорнавирусов // В сб.: Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций: Матер. научн. конф. (Москва, РАМН; 24 февраля 2011 г.). — М., 2011. — С. 119–129.
6. *Львов Д.К., Дерябин П.Г., Аристова В.А. и др.* Атлас распространения возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации. — М.: НПЦ МЗ РФ, 2001. — 192 с.

7. *Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я.* Арбовирусы и арбовирусные инфекции. — М.: Медицина, 1989. — 335 с.
8. *Рёрер Х.* Ящур. — М.: Колос, 1974. — 432 с.
9. *Сарманова Е.С.* Изучение этиологии вилюйского энцефаломиелита. Сообщение 1. Изучение биологических особенностей штаммов вируса, выделенного от больных людей // Вопр. мед. вирусол. — М., 1960. — С. 211–214.
10. *Смородинцев А.А.* Итоги изучения живой вакцины против полиомиелита // В сб.: Живая вакцина против полиомиелита / Ред. А.А. Смородинцев. — Л., 1960. — С. 42–60.
11. *Чумаков М.П., Ворошилова М.К., Васильева К.А. и др.* Предварительное сообщение о массовой пероральной иммунизации населения против полиомиелита живой вирусной вакциной из аттенуированных штаммов А.Б. Сэбина // Вопр. вирусол. — 1959. — № 5. — С. 520–533.
12. *Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Ершова О.Н. и др.* Современные эпидемиологические особенности гепатита А и эффективность универсальной массовой вакцинопрофилактики среди детей // Вопр. совр. пед. — 2010. — Т. 9. — № 3. — С. 131–135.
13. *Agol V.I.* Picornavirus genome: an overview // In: Molecular Biology of Picornaviruses / Eds. B.L. Semler, E. Wimmer. — Washington D.C.: ASM Press, 2002. — P. 127–148.
14. *Banerjee R., Weidman M.K., Navarro S. et al.* Modification of both selectivity factor and upstream binding factor contribute to poliovirus-mediated inhibition of RNA polymerase I transcription // J. Gen. Virol. — 2005. — V. 86. — P. 2315–2322.
15. *Belalov I.S., Isaeva O.V., Lukashev A.N.* Recombination in hepatitis A virus: evidence for reproductive isolation of genotypes // J. Gen. Virol. — 2011. — V. 92. — P. 860–872.
16. *Bochkov Y.A., Gern J.E.* Clinical and molecular features of human rhinovirus C // Microbes Infect. — 2012. — V. 14. — № 6. — P. 485–494.
17. *Boros A., Pankovics P., Knowles N.J. et al.* Natural interspecies recombinant bovine/porcine enterovirus in sheep // J. Gen. Virol. — 2012. — V. 93. — № 9. — P. 1941–1951.
18. *Boros A., Nemes C., Pankovics P. et al.* Characterization of a novel porcine enterovirus in wild boars in Hungary // Arch. Virol. — 2012. — V. 157. — № 5. — P. 981–986.
19. *Brown B., Oberste M.S., Maher K. et al.* Complete genomic sequencing shows that polioviruses and members of human enterovirus species C are closely related in the noncapsid coding region // J. Virol. — 2003. — V. 77. — № 16. — P. 8973–8984.
20. *Brown B.A., Pallansch M.A.* Complete nucleotide sequence of enterovirus 71 is distinct from poliovirus // Virus Res. — 1995. — V. 39. — № 2–3. — P. 195–205.
21. *Brown F., Goodridge D., Burrows R.* Infection of man by swine vesicular disease virus // J. Comp. Pathol. — 1976. — V. 86. — № 3. — P. 409–414.
22. *Carocci M., Bakkali-Kassimi L.* The Encephalomyocarditis virus // Virulence. — 2012. — V. 3. — № 4.
23. *Casals J.* Immunological characterization of Vilyuisk human encephalomyelitis virus // Nature. — 1963. — V. 26. — № 200. — P. 339–341.
24. *Choe S.S., Dodd D.A., Kirkegaard K.* Inhibition of cellular protein secretion by picornaviral 3A proteins // Virology. — 2005. — V. 337. — P. 18–29.
25. *Deng M.Y., Millien M., Jacques-Simon R. et al.* Diagnosis of Porcine teschovirus encephalomyelitis in the Republic of Haiti // J. Vet. Diagn. Invest. — 2012. — V. 24. — № 4. — P. 671–678.
26. *Drexler J.F., Grywna K., Stöcker A. et al.* Novel human parechovirus from Brazil // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — P. 310–313.
27. *European* Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses. New genus Megrivirus // ESGMBP, 2012. — www.picornaviridae.com/megrivirus/megrivirus.htm.
28. *Greninger A.L., Knudsen G.M., Betegon M. et al.* The 3A protein from multiple picornaviruses utilizes the golgi adaptor protein ACBD3 to recruit PI4KIIIβ // J. Virol. — 2012. — V. 86. — P. 3605–3616.
29. *Greninger A.L., Runckel C., Chiu C.Y. et al.* The complete genome of klassevirus — a novel picornavirus in pediatric stool // Virol. J. — 2009. — V. 6. — P. 82.
30. *Gresíková M., Sekeyová M., Rajcáni J. et al.* Isolation of encephalomyocarditis virus from the pheasant (Phasianus colchicus) in Czechoslovakia // Acta Virol. — 1978. — V. 22. — № 4. — P. 322–324.
31. *Gullberg M., Tolf C., Jonsson N.* Characterization of a putative ancestor of coxsackievirus B5 // J. Virol. — 2010. — V. 84. — № 19. — P. 9695–9708.
32. *Harvala H., Sharp C.P., Ngole E.M. et al.* Detection and genetic characterization of enteroviruses circulating among wild populations of chimpanzees in Cameroon: relationship with human and simian enteroviruses // J. Virol. — 2011. — V. 85. — № 9. — P. 4480–4486.
33. *Hemelt I.E., Huxsoll D.L., Warner A.R. Jr.* Comparison of MHG virus with mouse encephalomyelitis viruses // Lab. Anim. Sci. — 1974. — V. 24. — P. 523–529.
34. *Heuser W., Kaleta E., Giesow K. et al.* Genome sequence of virus «X», a picornavirus isolated from a spur-thighed tortoise (Testudo graeca) // In: Materials of XVI Meeting of the European Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses (St. Andrews, Scotland; September, 11–16, 2010). — Abs. H15. — P. 147.
35. *Himeda T., Ohara Y.* Saffold virus, a novel human Cardiovirus with unknown pathogenicity // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 3. — P. 1292–1296.

36. *Hollister J., Vagnozzi A., Knowles N.J. et al.* Molecular and phylogenetic analyses of bovine rhinovirus type 2 show it is closely related to foot-and-mouth disease virus // Virology. — 2008. — V. 373. — P. 411–425.
37. *Holtz L.R., Finkbeiner S.R., Kirkwood C.D. et al.* Identification of a novel picornavirus related to cosaviruses in a child with acute diarrhea // Virol. J. — 2008. — V. 5. — P. 159.
38. *Horsington J.J., Gilkerson J.R., Hartley C.A.* Identification of mixed equine rhinitis B virus infections leading to further insight on the relationship between genotype, serotype and acid stability phenotype // Virus Res. — 2011. — V. 155. — № 2. — P. 506–513.
39. *Hull R.N., Minner J.R., Smith J.W.* New viral agents recovered from tissue cultures of monkey kidney cells. I. Origin and properties of cytopathogenic agents S.V.1, S.V.2, S.V.4, S.V.5, S.V.6, S.V.11, S.V.12 and S.V.15 // Amer. J. Hyg. — 1956. — V. 63. — P. 204–215.
40. *Iwane M.K., Prill M.M., Lu X. et al.* Human rhinovirus species associated with hospitalizations for acute respiratory illness in young US children // J. Infect. Dis. — 2011. — V 204. — № 11. — P. 1702–1710.
41. *Jafari M., Haist V., Baumgärtner W. et al.* Impact of Theiler's virus infection on hippocampal neuronal progenitor cells: differential effects in two mouse strains // Neuropathol. Appl. Neurobiol. — 2012. — V. 38. — № 7. — P. 647–664.
42. *Johansson E.S., Niklasson B., Tesh R.B. et al.* Molecular characterization of M1146, an American isolate of Ljungan virus (LV) reveals the presence of a new LV genotype // J. Gen. Virol. — 2003. — V. 84. — P. 837–844.
43. *Kapoor A., Simmonds P., Dubovi E.J. et al.* Characterization of a canine homolog of human Aichivirus // J. Virol. — 2011. — V. 85. — № 21. — P. 11520–11525.
44. *Kapoor A., Victoria J., Simmonds P. et al.* A highly prevalent and genetically diversified Picornaviridae genus in South Asian children // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2008. — V. 105. — P. 20482–20487.
45. *Karimov S.K., Lvov D.K., Kiryushchenko T.V.* Syrdarya Valley fever, a new virus disease in Kazakhstan // Arch. Virol. — 1990. — Suppl. 1. — P. 345.
46. *Kim M.S., Racaniello V.R.* Enterovirus 70 receptor utilization is controlled by capsid residues that also regulate host range and cytopathogenicity // J. Virol. — 2007. — V. 81. — №. 16. — P. 8648–8655.
47. *Knowles N.J., Hovi T., Hyypiä T. et al.* Family Picornaviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 855–880.
48. *Knowles N.J., Wadsworth J.* The complete genome sequence of a picornavirus isolated from a harbour (common) seal (Phoca vitulina) // Materials of XVI Meeting of the European Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses (St. Andrews, Scotland; September, 11–16, 2010). — Edinburg, 2010. — Abs. H16. — P. 148.
49. *Kofstad T., Jonassen C.M.* Screening of feral and wood pigeons for viruses harbouring a conserved mobile viral element: characterization of novel astroviruses and picornaviruses. PLoS One. — 2011. — V. 6. — № 10. — P. e25964.
50. *Krumbholz A., Dauber M., Henke A. et al.* Sequencing of porcine enterovirus groups II and III reveals unique features of both virus groups // J. Virol. — 2002. — V. 76. — № 11. — P. 5813–5821.
51. *Kuppeveld F.J.M., Melchers W.J.G., Kirkegaard K. et al.* Structure-function analysis of Coxsackie B3 virus protein 2B // Virology. — 1997. — V. 227. — P. 111–118.
52. *Kuyumcu-Martinez N.M., Eden M.E., Younan P. et al.* Cleavage of poly(A)-binding protein by poliovirus 3C protease inhibits host cell translation: a novel mechanism for host translation shutoff // Mol. Cell. Biol. — 2004. — V. 24. — № 4. — P. 1779–1790.
53. *Lange J., Dauber M., Fichtner D. et al.* Sequencing of carp picornavirus reveals a second fish picornavirus lineage // In: Materials of XVII Meeting of the European Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses (Saint Raphaël, France; June, 3–7; 2012).
54. *Lau S.K., Woo P.C., Lai K.K. et al.* Complete genome analysis of three novel picornaviruses from diverse bat species // J. Virol. — 2011. — V. 85. — P. 8819–8828.
55. *Lau S.K., Woo P.C., Yip C.C. et al.* Identification of a novel feline picornavirus from the domestic cat // J. Virol. — 2012. — V. 86. — P. 395–405.
56. *Li L., Shan T., Wang C. et al.* The fecal viral flora of California sea lions // J. Virol. — 2011. — V. 85. — P. 9909–9917.
57. *Li L., Victoria J.G., Wang C. et al.* Bat guano virome: predominance of dietary viruses from insects and plants plus novel mammalian viruses // J. Virol. — 2010. — V. 84. — P. 6955–6965.
58. *Li L., Victoria J., Kapoor A. et al.* A novel picornavirus associated with gastroenteritis // J. Virol. — 2009. — V. 83. — P. 12002–12006.
59. *Liang Z., Manoj Kumar A.S., Jones M.S. et al.* Phylogenetic analysis of the species Theilovirus: emerging murine and human pathogens // J. Virol. — 2008. — V. 82. — P. 11545–11554.
60. *Lin Y., Xiao S., Zeng Y., et al.* Complete genome sequence of porcine kobuvirus strain WUH1 // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 12. — P. 7010.
61. *Liu Z., Donahue R.E., Young N.S. et al.* Sequencing and characterization of A-2 plaque virus: A new member of the Picornaviridae family // Virology. — 2000. — V. 272. — P. 168–176.
62. *Liu M., Fanyi-Meng Li X.J., Zhang Z. et al.* Goose haemorrhagic hepatitis caused by a new subtype duck

hepatitis type 1 virus // Vet. Microbiol. — 2011. — V. 152. — P. 280–283.
63. *Lvov D.K., Leonova G.N., Gromashevsky V.L. et al.* Sikhote-Alin virus, a new member of the cardiovirus group (Picornaviridae) isolated from Ixodes persulcatus ticks in Primorie Region // Acta Virol. — 1978. — V. 22. — P. 458–463.
64. *Lyles D.S.* Cytopathogenesis and inhibition of host gene expression by RNA viruses // Microbiol. Mol. Biol. Rev. — 2000. — V. 64. — № 4. — P. 709–724.
65. *Malherbe H., Harwin R.* The cytopathic effects of vervet monkey viruses // S. Afr. Med. J. — 1963. — V. 37. — P. 407–411.
66. *McLean G.R., Walton R.P., Shetty S. et al.* Rhinovirus infections and immunisation induce cross-serotype reactive antibodies to VP1 // Antiviral Res. — 2012. — V. 95. — № 3. — P. 193–201.
67. *Nollens H.H., Rivera R., Palacios G. et al.* New recognition of Enterovirus infections in bottlenose dolphins (Tursiops truncatus) // Vet. Microbiol. — 2009. — V. 139. — № 1–2. — P. 170–175.
68. *Oberste M.S., Jiang X., Maher K. et al.* The complete genome sequences for three simian enteroviruses isolated from captive primates // Arch. Virol. — 2008. — V. 153. — № 11. — P. 2117–2122.
69. *Oberste M.S., Maher K., Michele S.M. et al.* Enteroviruses 76, 89, 90 and 91 represent a novel group within the species Human enterovirus A // J. Gen. Virol. — 2005. — V. 86. — Pt. 2. — P. 445–451.
70. *Oberste M.S., Maher K., Pallansch M.A.* Complete genome sequences for nine simian Enteroviruses // J. Gen. Virol. — 2007. — V. 88. — Pt. 12. — P. 3360–3372.
71. *Oberste M.S., Maher K., Pallansch M.A.* Molecular phylogeny and proposed classification of the simian Picornaviruses // J. Virol. — 2002. — V. 76. — P. 1244–1251.
72. *Oberste M.S., Penaranda S., Maher K. et al.* Complete genome sequences of all members of the species Human enterovirus A // J. Gen. Virol. — 2004. — V. 85. — Pt. 6. — P. 1597–1607.
73. *Oh D.Y., Silva P.A., Hauroeder B. et al.* Molecular characterization of the first Aichi viruses isolated in Europe and in South America // Arch. Virol. — 2006. — V. 151. — P. 1199–1206.
74. *Ohsawa K., Watanabe Y., Miyata H. et al.* Genetic analysis of a Theiler's-like virus isolated from rats // Comparative Medicine. — 2003. — V. 53. — P. 44–49.
75. *Osterhaus A.D.* Seal death // Nature. — 1988. — V. 334. — P. 301–302.
76. *Pérez-Sautu U., Costafreda M.I., Cayla J. et al.* Hepatitis A virus vaccine escape variants and potential new serotype emergence // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — P. 734–737.
77. *Phan T.G., Kapusinszky B., Wang C. et al.* The fecal viral flora of wild rodents // PLoS Pathog. — 2011. — V. 7. — № 9. — P. e1002218.
78. *Philipps A., Dauber M., Fichtner D. et al.* Sequencing of a fish virus reveals a novel picornavirus lineage // In: Materials of XVI Meeting of the European Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses (St. Andrews, Scotland; September, 11–16, 2010). Edinburg, 2010. — Abs. G9. — P. 132.
79. *Philipps A., Dauber M., Groth M. et al.* Isolation and molecular characterization of a second serotype of the encephalomyocarditis virus // Vet. Microbiol. — 2012. — V. 161. — № 1–2. — P. 49–57.
80. *Piccone M.E., Kramer Jr. E.V., Knowles N.J. et al.* Sequence analysis of a bovine rhinovirus type 1 strain RS3x // In: Proceedings of 28th Annual Meeting of the American Society for Virology (Vancouver, BC, The University of British Columbia; July, 11–15, 2009). Vancouver, 2009. — № 32–8. — P. 337.
81. *Poyry T., Hyypiä T., Horsnell C. et al.* Molecular analysis of coxsackievirus A16 reveals a new genetic group of Enteroviruses // Virology. — 1994. — V. 202. — № 2. — P. 982–987.
82. *Premashthira S., Salman M.D., Hill A.E. et al.* Epidemiological simulation modeling and spatial analysis for foot-and-mouthdisease control strategies: a comprehensive review // Anim. Health Res. Rev. — 2011. — V. 12. — № 2. — P. 225–234.
83. *Pritchard A.E., Strom T., Lipton H.L.* Nucleotide sequence identifies Vilyuisk virus as a divergent Theiler's virus // Virology. — 1992. — V. 191. — № 1. — P. 469–472.
84. *Reuter G., Boros A., Pankovics P. et al.* Kobuvirus in domestic sheep, Hungary // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — P. 869–870.
85. *Robin J., Lariviere-Durand C.* Bluegill virus is a ribovirus of positive-strand polarity // Arch. Virol. — 1983. — V. 77. — P. 119–125.
86. *Rodriguez A.R., Kalter S.S., Helmke R.J. et al.* Viral infections of the Kenya baboon (Papio cynocephalus) in its natural habitat // Primates. — 1972. — V. 13. — P. 141–148.
87. *Romero J.R., Selvarangan R.* The human Parechoviruses: an overview // Adv. Pediatr. — 2011. — V. 58. — № 1. — P. 65–85.
88. *Rosenthal L.A., Szakaly R.J., Amineva S.P. et al.* Lower respiratory tract infection induced by a genetically modified picornavirus in its natural murine host // PLoS One. — 2012. — V. 7. — № 2. — P. e32061.
89. *Sauvage V., Ar Gouilh M., Cheval J. et al.* A member of a new Picornaviridae genus is shed in pig feces // J. Virol. — 2012.
90. *Simmonds P., McIntyre C.L., Savolainen-Kopra C. et al.* Proposals for the classification of human rhinovirus species C into genotypically-assigned types // J. Gen. Virol. — 2010. — V. 91. — P. 2409–2419.
91. *Smura T.P., Junttila N., Blomqvist S. et al.* Enterovirus 94, a proposed new serotype in human entero-

virus species D // J. Gen. Virol. — 2007. — V. 88. — Pt. 3. — P. 849–858.
92. *Stanway G., Brown F., Christian P. et al.* Picornaviridae // In: Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / Eds. C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff, et al. — Elsevier Academic Press, 2005. — P. 757–778.
93. *Sun G., Zhang X., Yi M. et al.* Analysis of the genomic homologous recombination in Theilovirus based on complete genomes // Virol. J. — 2011. — V. 8. — P. 439.
94. *Trainer D.O., Glazener W.C., Hanson R.P. et al.* Infectious disease exposure in a wild turkey population // Avian Dis. — 1968. — V. 12. — № 1. — P. 208–214.
95. *Tseng C.-H., Tsai H.-J.* Sequence analysis of a duck picornavirus isolate indicates that it together with porcine enterovirus type 8 and simian picornavirus type 2 should be assigned to a new picornavirus genus // Virus Res. — 2007. — V. 129. — P. 104–114.
96. *Valdazo-González B., Knowles N.J., Hammond J. et al.* Genome sequences of SAT 2 foot-and-mouth disease viruses from Egypt and Palestinian autonomous territories (Gaza Strip) // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 16. — P. 8901–8902.
97. *Vanagt W.Y., Lutgens S.P., van Loo I.H. et al.* Paediatric sepsis-like illness and human parechovirus // Arch. Dis. Child. — 2012. — V. 97. — № 5. — P. 482–483.
98. *Welchman B., Cox W.J., Gough R.E. et al.* Avian encephalomyelitis virus in reared pheasants: a case study // Avian Pathol. — 2009. — V. 38. — № 3. — P. 251–256.
99. *Willcocks M.M., Locker N., Gomwalk Z. et al.* Structural features of the Seneca Valley virus internal ribosome entry site (IRES) element: a picornavirus with a pestivirus-like IRES // J. Virol. — 2011. — V. 85. — № 9. — P. 4452–4461.
100. *Winton J.R.* Picornaviruses and reoviruses of fishes // In: Viruses of Lower Vertebrates / Eds. W. Ahne, E. Kurstack. — 1989. — P. 217–226.
101. *Woo P.C., Lau S.K., Choi G.K. et al.* Natural occurrence and characterization of two internal ribosome entry site elements in a novel virus, canine picodicistrovirus, in the picornavirus-like superfamily // J. Virol. — 2012. — V. 86. — P. 2797–2808.
102. *Woo P.C., Lau S.K., Huang Y. et al.* Comparative analysis of six genome sequences of three novel picornaviruses, turdiviruses 1, 2 and 3, in dead wild birds and proposal of two novel genera, Orthoturdivirus and Paraturdivirus, in Picornaviridae // J. Gen. Virol. — 2010. — V. 91. — P. 2433–2448.
103. *Wu Z., Ren X., Yang L. et al.* Virome Analysis for Identification of Novel Mammalian Viruses in Bat Species from Chinese Provinces // J. Virol. — 2012.
104. *Wutz G., Auer H., Nowotny N. et al.* Equine rhinovirus serotypes 1 and 2: relationship to each other and to aphthoviruses and cardioviruses // J. Gen. Virol. — 1996. — V. 77. — Pt. 8. — 1719–1730.
105. *Yamashita T., Ito M., Kabashima Y. et al.* Isolation and characterization of a new species of kobuvirus associated with cattle // J. Gen. Virol. — 2003. — V. 84. — P. 3069–3077.
106. *Zheng T.* Characterisation of two enteroviruses isolated from Australian brushtail possums (Trichosurus vulpecula) in New Zealand // Arch. Virol. — 2007. — V. 152. — P. 191–198.
107. *Zell R., Krumbholz A., Dauber M. et al.* Molecular-based reclassification of the bovine enteroviruses // J. Gen. Virol. — 2006. — V. 87. — Pt. 2. — P. 375–385.

1.2.2.3.5. Сековирусы (*Secoviridae*)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Современное название семейства происходит от слияния двух предыдущих его названий: *Sequiviridae* и *Comoviridae*. Сем. *Secoviridae* состоит из одного подсем. *Comovirinae*, содержащего три рода — *Comovirus* (от названия прототипного вируса — COwpea MOsaic virus), *Fabavirus* (от лат. *faba* — боб, так как прототипный вирус является паразитом садовых бобов (*Vicia faba*)), *Nepovirus* (от англ. NEmatode-transmitted POlyhedral viruses — полигедронные вирусы, передаваемые нематодами) — и 5 отдельных родов: *Cheravirus* (от названия прототипного вируса — CHErry RAsp leaf virus), *Sadwavirus* (от названия прототипного вируса — SAtsuma DWArf virus), *Sequivirus* (от лат. *sequor* — идти вслед, так как для передачи прототипного вируса тлями необходим вирус-помощник из сем. *Waikavirus*), *Torradovirus* (от названия прототипного вируса — tomato TORRADO virus), *Waikavirus* (от яп. *waika* — низкорослость).

Comovirus: вирус мозаики вигны (CPMV — cowpea mosaic virus)[78] (прототипный); вирус крапчатости андского картофеля[79] (APMoV — Andean potato mottle virus); вирус окраски садовых бобов (BBSV — broad bean staining virus); вирус подлинной мозаики садовых бобов (BBTMV — broad bean true mosaic virus); вирус крапчатости бобовых стручков (BPMV — bean

[78] CPMV синонимичен вирусу жёлтой мозаики вигны (CPYMV — cowpea yellow mosaic virus).

[79] В отечественной научной литературе термин «андский картофель» не является общепринятым и в подавляющем большинстве случаев используется латинское название *Solanum andigena*.

pod mottle virus); вирус морщинистой мозаики бобов (BRMV — bean rugose mosaic virus); вирус обширной мозаики вигны (CPSMV — cowpea severe mosaic virus)[80]; вирус мозаики сои (GMV — *Glycine* mosaic virus); вирус зелёной крапчатости гороха (PGMV — pea green mottle virus); вирус умеренной мозаики гороха (PMiMV — pea mild mosaic virus); вирус мозаики куриного горошка (QPMV — quail pea mosaic virus)[81]; вирус мозаики редиса (RaMV — radish mosaic virus); вирус крапчатости красного клевера (RCMV — red clover mottle virus); вирус мозаики тыквенных (SqMV — squash mosaic virus)[82]; вирус кольцевой пятнистости турнепса (TuRSV — turnip ringspot virus); вирус уллюко C (UVC — *Ullucus* virus C).

Fabavirus: вирус увядания садовых бобов 1 (BBWV-1 — broad bean wilt virus 1) (прототипный); вирус вялости садовых бобов 2 (BBWV-2 — broad bean wilt virus 2); вирус мозаики горечавки (GeMV — gentian mosaic virus)[83]; вирус умеренной мозаики яснотки (LMMV — *Lamium* mild mosaic virus).

Nepovirus: вирус кольцевой пятнистости табака (TRSV — tobacco ringspot virus) (прототипный); греческий вирус кольцевой пятнистости артишока (AARSV — artichoke Aegean ringspot virus); итальянский латентный вирус артишока (AILV — artichoke Italian latent virus); латентный вирус кольцевой пятнистости абрикоса (ALRSV — apricot latent ringspot virus); вирус мозаики резухи (ArMV — *Arabis* mosaic virus)[84]; вирус арракачи A (AVA — arracacha virus A); вирус жёлтой кольцевой пятнистости артишока (AYRSV — artichoke yellow ringspot virus)[85]; вирус крапчатости листьев голубики (BLMoV — blueberry leaf mottle virus); вирус кольцевой пятнистости свёклы (BRSV — beet ringspot virus)[86]; вирус деформации бутонов чёрной смородины (BRV — blackcurrant reversion virus); вирус некроза какао (CaNV — cacao necrosis virus)[87]; латентный вирус пунцового клевера (CCLV — crimson clover latent virus); вирус жёлтой крапчатости цикория (ChYMV — chicory yellow mottle virus); вирус скручивания листьев вишни (CLRV — cherry leaf roll virus)[88]; вирус некротичной низкорослости саговой пальмы (CNSV — cycas necrotic stunt virus); американский латентный вирус маниока (CsALV — cassava American latent virus); вирус зелёной крапчатости маниока (CsGMV — cassava green mottle virus); анатолийский вирус кольцевой пятнистости винограда (GARSV — grapevine Anatolian ringspot virus); болгарский латентный вирус винограда (GBLV — grapevine Bulgarian latent virus); вирус хромово-жёлтой мозаики винограда (GCMV — grapevine chrome mosaic virus); вирус деформированности виноградной лозы (GDeV — grapevine deformation virus); вирус короткоузлия винограда (GFLV — grapevine fanleaf virus)[89]; тунисский вирус кольцевой пятнистости винограда (GTRSV — grapevine Tunisian ringspot virus); латентный вирус кольцевой пятнистости гибискуса (HLRSV — hibiscus latent ringspot virus); австралийский латентный вирус люцерны (LALV — lucerne Australian latent virus); латентный вирус кольцевой пятнистости алы-

[80] CPSMV синонимичен арканзасскому вирусу мозаики вигны (ArkCPMV — Arkansas cowpea mosaic virus), тринидадскому вирусу мозаики вигны (TriCPMV — Trinidad cowpea mosaic virus) и пуэрториканскому вирусу мозаики вигны (PRCPMV — Puerto Rico cowpea mosaic virus).

[81] QPMV синонимичен вирусу карликовой курчавой мозаики бобов (BCDMV — bean curly dwarf mosaic virus).

[82] SqMV синонимичен вирусам кольцевой мозаики тыквы (CuRMV — cucurbit ring mosaic virus), мозаики дыни (MuMeMV — muskmelon mosaic virus) и мозаики тыквы (PuMV — pumpkin mosaic virus).

[83] GeMV синонимичен вирусу мозаики горького винограда (MimiMV — *Mikania micrantha* mosaic virus).

[84] ArMV синонимичен вирусам кольцевой и линейной узорчатости ясеня (ARLPV — ash ring and line pattern virus), жёлтой сетчатости форсайтии (FoYNV — *Forsythia* yellow net virus), жёлтой карликовости малины (RpYDV — raspberry yellow dwarf virus) и мозаики ревеня (RhuMV — rhubarb mosaic virus).

[85] AYRSP синонимичен вирусу белой кольцевой пятнистости томата (TWRSV — tomato white ringspot virus).

[86] BRSV синонимичен вирусу чёрных колец томата (TBRV — tomato black ring virus).

[87] CaNV синонимичен вирусу вздутия побегов какао (CaSSV — cacao swollen shoot virus).

[88] CLRV синонимичен вирусам мозаики вяза (ElmMV — Elm mosaic virus), бузины канадской (GEldV — golden elderberry virus) и чёрных полос грецкого ореха (WaBLV — walnut black line virus).

[89] GFLV синонимичен вирусу инфекционного вырождения винограда (GIDV — grapevine infectious degeneration virus).

чи (MLRSV — myrobalan latent ringspot virus); вирус кольцевой пятнистости шелковицы (MRSV — mulberry ringspot virus); вирус кольцевой пятнистости оливы (OLRSV — olive latent ringspot virus); вирус чёрной кольцевой пятнистости картофеля (PBRSV — potato black ringspot virus); вирус розетирования и мозаики персика (PRMV — peach rosette mosaic virus)[90]; вирус картофеля U (PVU — potato virus U); вирус кольцевой пятнистости малины (RpRSV — raspberry ringspot virus)[91]; вирус чёрных кругов томата (TBRV — tomato black ring virus)[92]; вирус кольцевой пятнистости томата (ToRSV — tomato ringspot virus)[93].

Cheravirus: вирус потёртости листьев вишни (CRLV — cherry rasp leaf virus) (прототипный); латентный сферический вирус яблони (ALSV — apple latent spherical virus); вирус низкорослости вишни (StPV — stocky prune virus).

Sadwavirus: вирус карликовости мандарина (SDV — satsuma dwarf virus) (прототипный).

Sequivirus: вирус жёлтой пятнистости пастернака (PYFV — parsnip yellow fleck virus)[94] (прототипный); вирус некротической суховершинности моркови (CNDV — carrot necrotic dieback virus); вирус жёлтой мозаики одуванчика (DaYMV — dandelion yellow mosaic virus).

Torradovirus: вирус ожоговых пятен томата (ToTV — tomato torrado virus) (прототипный); вирус шоколадности томата (ToChV — tomato chocolate virus); вирус увядания томата (ToMarV — tomato marchitez virus).

Waikavirus: сферический вирус тунгро риса (RTSV — rice tungro spherical virus)[95] (прототипный); вирус желтизны купыря (AYV — *Anthriscus* yellow virus); вирус хлорозной карликовости кукурузы (MCDV — maize chlorotic dwarf virus).

Неклассифицированные вирусы сем. *Secoviridae*: вирус некроза ежевикообразной малины[96] (BRNV — black raspberry necrosis virus); латентный вирус кольцевой пятнистости клубники (SLRSV — strawberry latent ringspot virus); вирус крапчатости клубники (SMoV — strawberry mottle virus).

Вирионы *Secoviridae* имеют стандартную для *Picornavirales* гексагональную форму (25–30 нм) с псевдо-(T = 3)-симметрией (см. рис. 1.2.36; 1.2.43). У вирусов этого семейства большое количество дефектных вирусных частиц. В экспериментах по градиентному центрифугированию односегментные вирусы родов *Sequivirus* и *Waikavirus* представлены двумя линиями сгущения: 1) T (от англ. top — вершина) находится сверху и состоит из самых лёгких дефектных частиц, не содержащих вгРНК; 2) I (от англ. infectious — инфекционный) включает самые тяжёлые, полноценные инфекционные вирионы с правильной укладкой вгРНК в капсиде. Для двусегментных вирусов, помимо T и I, обязательно имеются дополнительные полосы M и B. Полоса M (от англ. *middle* — середина) находится между T и B и содержит вирусные частицы со вторым, более лёгким сегментом вгРНК-2, который кодирует капсидные белки; полоса B (от англ. *bottom* — дно) располагается ниже M (но несколько выше I[97]) и содержит вирусные частицы с первым, более тяжёлым сегментом вгРНК-1, который кодирует белки репликазного блока (см. табл. 1.2.9). Для двусегментных вирусов большинство частиц находятся в формах M и B. При этом вирионы в M-форме в чистом виде неинфекционны, так как приводят лишь к экспрессии предшественника кап-

[90] PRMV синонимичен вирусам пожухлости винограда (GrDV — grape decline virus) и вырождения винограда (GrvDV –grapevine degeneration virus).

[91] RpRSV синонимичен шотландскому вирусу скрученности листьев малины (RpSLCV — raspberry Scottish leaf curl virus) и вирусу кольцевой пятнистости красной смородины (redcurrant ringspot virus).

[92] TBRV синонимичен вирусам кольцевой пятнистости бобов (BeaRSV — bean ringspot virus) и кольцевой пятнистости латук-салата (LetRSV — lettuce ringspot virus).

[93] ToRSV синонимичен вирусам жёлтых прожилок винограда (GrYVV — grape yellow vein virus), табака 13 (*Nicotiana* virus 13), мозаики и жёлтых почек персика (PeYBMV — peach yellow bud mosaic virus), кольцевой пятнистости табака 2 (TRSV2 — tobacco ringspot virus 2).

[94] PYFV синонимичен вирусу жёлтой сетчатости сельдерея (CelYNV — celery yellow net virus).

[95] Ранее RTSV назывался вирусом низкорослости риса (RWaV — rice waika virus).

[96] Малина ежевикообразная — более распространённое в России название малины западной (*Rubus occidentalis*).

[97] В практических экспериментах полосы I и B перекрываются [8, 17], поэтому их иногда обозначают как B/I.

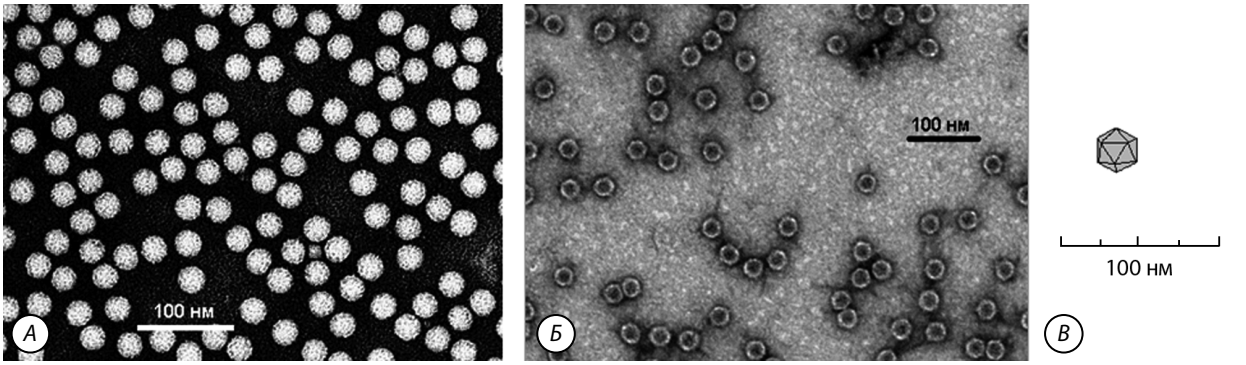


Рис. 1.2.43. Морфология вириона представителей *Secoviridae* [22, 26, 29]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов RTSV (*Waikavirus*); *Б* — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вириона ToMarV (*Torradovirus*); *В* — схематическое изображение вириона

сидных белков, а при наличии подходящих клеточных протеаз, способных осуществить его правильный процессинг, к появлению капсидных белков с последующей сборкой дефектных вирусных частиц Т-типа. Вирионы в В-форме в чистом виде также неинфекционны, так как не способны произвести капсидные белки, необходимые для сборки вирионов. Полноценный инфекционный процесс развивается лишь при одновременном проникновении в клетку вирионов М- и В-типов, либо типа 1 (которые находятся в меньшинстве для двусегментных вирусов), либо типа 1 в сочетании с М- или В-типом. Для вирионов *Secoviridae*: $s_{20,w}$ (Т) = 49–63 S; $s_{20,w}$ (М) = 80–130 S; $s_{20,w}$ (В) = 110–135 S; $s_{20,w}$ (I) = 150–190 S.

Два рода сем. *Secoviridae* содержат односегментную моноцистронную вгРНК, выступающую в качестве мРНК, с N-проксимальным размещением капсидных белков; шесть родов сем. *Secoviridae* имеют двусегментную вгРНК: более протяжённая вгРНК-1 служит мРНК для синтеза белков репликазного блока, а вгРНК-2 — капсидных белков (табл. 1.2.13). У всех двусегментных родов вгРНК-1 моноцистронна. У 4 двусегментных родов (*Cheravirus*, *Fabavirus*, *Nepovirus*, *Sadwavirus*) вгРНК-2 также моноцистронна. У вирусов рода *Comovirus* в сегменте вгРНК-2 имеются две ORF: более крупный белок P2 (58 кДа) является предшественником капсидных белков и необходим для репликации вируса; белок меньшего размера, P2′ (48 кДа), является МР [15, 20, 22]. Отличительной особенностью *Torradovirus* является наличие дополнительной ORF в сегменте вгРНК-2, старт-кодон которой находится 5′-проксимальнее основной ORF, кодирующей капсидные белки, и обе эти ORF имеют незначительное перекрытие. Белок, кодируемый дополнительной ORF вгРНК-2 торрадовирусов, имеет неустановленную пока функцию, но его характерной особенностью является высокий уровень генетической вариабельности (61–74%) [17, 23, 28, 29]. Репликация сековирусов соответствует общей схеме *Picornavirales* и описана в пар. 1.2.2.3.

Таблица 1.2.13

Размеры сегментов вгРНК представителей сем. *Secoviridae*

Род *Secoviridae*	вгРНК-1 (белки репликазного блока), н.о.	вгРНК-2 (структурные белки), н.о.
Двусегментные вгРНК		
Cheravirus	6800–7100	3200–3700
Comovirus	5850–6100	3300–4000
Fabavirus	5800–6000	3300–4000
Nepovirus	7200–8400	3700–7200
Sadwavirus	6800–7000	3200–3700
Torradovirus	7200–7800	5300–5900
Односегментные		
Sequivirus	9800–10 000	
Waikavirus	11 800–12 500	

В зависимости от размеров сегмента вгРНК-2 и распределения вирусов по М- и В-формам род *Nepovirus* дополнительно подразделяется на три подгруппы.

1. ***Nepovirus*-A** включает группу вирусов (AARSV, ArMV, AVA, CsALV, GDeV, GFLV, OLRSV, PBRSV, RpRSV, TRSV), вгРНК-2 которых имеет массу Mr = 1,3–1,5 МДа, а содержащие вгРНК-2 вирусные частицы встречаются как в М-, так и в В/I-форме.
2. ***Nepovirus*-B** (AILV, BRSV, CaNV, CCLV, CNSV, GARSV, GCMV, MRSV, TBRV) — вирусы с вгРНК-2 Mr = 1,4–1,6 МДа, и практически вся фракция вгРНК-2 встречается в М-форме.
3. ***Nepovirus*-C** (ALRSV, AYRSV, BRV, BLMoV, ChYMV, CLRV, CsGMV, GBLV, GTRSV, HLRRSV, LALV, MLRSV, PRMV, PVU, ToRSV) — вирусы с вгРНК-2 Mr = 1,9–2,2 МДа, и практически вся фракция вгРНК-2 встречается в М-форме, положение которой при градиентном центрифугировании приближается к В-форме [22].

Все представители (100%) родов *Comovirus*, *Cheravirus*, *Sadwavirus*, *Sequivirus*, *Torradovirus* и группы неклассифицированных *Secoviridae* поражают двудольные (*Dicotyledones*) цветковые растения. Вирусы рода *Fabavirus* обладают широким спектром хозяйских видов, поражая как двудольные, так и однодольные (*Monocotyledones*) растения (хотя характерными хозяевами являются всё-таки двудольные). Среди хозяев вирусов рода *Waikavirus* присутствуют как двудольные (1/3 ≈ 33,3%) (AYV), так и однодольные (2/3 ≈ 66,7%) (RTSV, MCDV) растения. Вирусы рода *Nepovirus* поражают в основном двудольные растения (33/34 ≈ 97,1%). Только один из неповирусов (CNSV) является паразитом саговых пальм (*Cycadaceae*, *Cycas*), принадлежащих древнему отделу саговниковых растений (*Cycadophyta*), которые известны по окаменелостям с каменноугольного периода (300–325 млн лет назад — примерно за 200 млн лет до появления первых цветковых растений), покрывали просторы Пангеи (200–210 млн лет назад) и дошли до наших дней, произрастая в тропическом и субтропическом поясах обоих полушарий, а также как декоративное растение под названием «цикас»[98].

Комовирусы — известные патогены бобовых: 10 из 16 (62,5%) вирусов этого рода вызывают заболевания растений из сем. *Fabaceae*. Характерными симптомами комовирусного заболевания служат мозаичность и крапчатость, но не кольцевая пятнистость листьев. BPMV отличается от остальных интенсивной крапчатостью молодых стручков бобовых растений. Вирусы рода *Comovirus* переносятся контактным путём жуками из семейства листоедов (*Coleoptera*: *Chrysomelidae*). Вирусы рода *Fabavirus* наряду с крапчатостью и круговой пятнистостью вызывают некроз точек роста побегов (симптом «прищипнутой верхушки»). Переносчиками (контактными, без биологической трансмиссии) фабавирусов являются тли (*Hemiptera*: *Aphidoidea*). Наиболее характерный симптом неповирусной инфекции — круговая пятнистость и феномен «спонтанного оздоровления», когда молодые листья имеют признаки инфекции, но через несколько недель они пропадают и листья выглядят здоровыми (что сопровождается резким падением вирусной нагрузки в «оздоровлённом» листе). Для BRV переносчиком является галловый (четырёхногий) смородинный клещ (*Acarina*: *Acariformes*, *Eriophyidae*), у которого вирус накапливается сначала в кишечнике, затем — в слюнных железах и через слюнные протоки проникает внутрь растения. Галловые клещи настолько мелкие (0,2 мм), что легко переносятся ветром на значительные расстояния, поэтому BRV способен за короткое время распространяться на большие площади. Растительные нематоды из сем. *Longidoridae* (особенно родов *Xiphinema*, *Longidorus* и *Xiphidorus*) являются переносчиками ряда неповирусов: AARSV, AILV, AYRSV, GARSV, GBLV, GCMV, GDeV, GFLV, GTRSV, RpRSV, TBRV, ToRSV, TRSV [4–9, 24, 25]. Неповирусы не репродуцируются в тканях нематод (т.е. речь не идёт о биологической трансмиссии), однако вирусы длительное время (от недели до месяца) сохраняются в канале

[98] Интересно отметить, что декоративные цикасы ценятся как раз за то, что у них практически нет вредителей и болезней. CNSV делает это убеждение ошибочным.

стилета либо в пищеводе круглого червя [24, 25]. Штаммы GFLV, содержащие в капсидном белке мутацию G297D, обладают резко пониженной способностью к векторной передаче нематодами [25], что указывает на рецепторные взаимодействия неповирусов с тканями переносчика и объясняет длительное сохранение вируса в нематодах. Практически все неповирусы способны с различной эффективностью распространяться семенами и с пыльцой, поэтому насекомые-опылители также могут считаться неспецифическими контактными переносчиками вирусов рода *Nepovirus* [22]. Черавирусы поражают плодовые деревья, вызывая заболевания со слабовыраженной симптоматикой. Все вирусы этого рода эффективно распространяются семенами. CRLV имеет векторный путь передачи с помощью нематод (*Longidoridae*, *Xiphinema*) [4, 22]. Вирусы рода *Sadwavirus* поражают цитрусовые растения (*Rutaceae*, *Citrus*) в Японии и Юго-Восточной Азии, вызывая замедление роста и снижение урожайности и эффективно распространяясь через семена [14]. Торрадовирусы — паразиты томата (*Solanum lycopersicum*) — способны наносить серьёзный экономический ущерб, так как вызывают появление на помидорах тёмных некротических пятен, делающих эти овощи непригодными к употреблению. ToTV переносится белокрылками (*Hemiptera*, *Aleyrodidae*) [3, 11]. Все вирусы рода *Sequivirus* вызывают не только появление симптомов на листьях заражённых растений (мозаичность и пожелтение прожилок), но и некротическое усыхание корневой системы: CNDV приводит к почернению и сморщиванию верхушечной части моркови, что делает этот корнеплод пригодным, в лучшем случае, для откорма скота; PYFV — к усыханию корня сельдерея и пастернака (*Umbelliferae*, *Pastinaca*), который широко используется в кулинарии [27]; DaYMV резко снижает массу кормовых культур на пастбищах. Вирусы этого рода передаются тлями при наличии хелперного вируса из рода *Waikavirus* [18, 22]. Род *Waikavirus* немногочисленный, но включает два чрезвычайно важных для мировой экономики вируса: MCDV и RTSV, которые ассоциированы с флоэмой [1] и передаются контактным путём со специфической адсорбцией вируса на тканях ротового аппарата тлями и коротконосыми прямокрылыми (*Orthoptera*, *Caelifera*): саранчовыми (*Acridoidea*), прыгунчиками (*Tetrigidae*), тридактилоидами (*Tridactyloidea*) [19]. MCDV приостанавливает рост кукурузы; листья окрашиваются в желтовато-красноватые цвета и начинаются рваться; урожайность резко падает [10, 12]. RTSV в комплексе с ДНК-содержащим бациллоподобным вирусом тунгро риса (RTBV — rice tungro bacilliform virus) (*Caulimoviridae*, *Tungrovirus*) — этиологический агент опасного заболевания риса — тунгро, который является бичом рисоводства в Южной и Юго-Восточной Азии. Заболевание тунгро характеризуется низкорослостью риса, пожелтением листьев, ослаблением колоса и значительным снижением урожайности. При этом RTSV сам по себе не вызывает таких выраженных симптомов заболевания, а RTBV не передаётся векторным путём. Но RTSV служит хелперным вирусом для эффективной адсорбции RTBV на эпикутикуле ротового аппарата насекомого-переносчика. Таким образом, пара вирусов RTSV и RTBV играет роль бинарного биологического оружия массового поражения посевов риса, нанося ежегодный экономический ущерб мировой экономике в 1,5 млрд долларов США [2, 13, 16, 21].

Литература

1. *Ammar E.D., Gingery R.E., Nault L.R.* Cytopathology and ultrastructure of mild and severe strains of maize chlorotic dwarf virus in maize and johnsongrass // Can. J. Bot. — 1993. — V. 71. — P. 718–724.
2. *Azzam O., Chancellor T.C.B.* The biology, epidemiology, and management of rice tungro disease in Asia // Plant Dis. — 2002. — M. 86. — P. 88–100.
3. *Batuman O., Kuo Y.W., Palmieri M. et al.* Tomato chocolate spot virus, a member of a new torradovirus species that causes a necrosis-associated disease of tomato in Guatemala // Arch. Virol. — 2010. — V. 155. — № 6. — P. 857–869.
4. *Brown D.J., Halbrendt J.M., Robbins R.T. et al.* Transmission of Nepoviruses by Xiphinema americanum-group Nematodes // J. Nematol. — 1993. — V. 25. — № 3. — P. 349–354.
5. *Cohn E.* Relations between Xiphinema and Longidorus and their host plant // In: Nematode vectors of plant viruses / Eds. F. Lamberti, C.E. Taylor,

J.W. Seinhorst. — London–New York: Plenum Press, 1975. — P. 365–386.
6. *Cohn E., Orion D.* The pathological effect of representative Xiphinema and Longidorus species on selected host plants // Nematologica. — 1970. — V. 16. — P. 423–428.
7. *Cohn E., Tanne E., Nitzany F.E.* Xiphinema italiae, a new vector of grapevine fanleaf virus // Phytopathology. — 1970. — V. 60. — P. 181–182.
8. *Diener T.O., Schneider I.R.* The two components of tobacco ringspot virus nucleic acid: origin and properties // Virology. — 1966. — V. 29. — № 1. — P. 100–105.
9. *Doucet M.E., Ferraz L.C., Magunacelaya J.C. et al.* The occurrence and distribution of longidorid nematodes in Latin America // Rus. J. Nematol. — 1998. — V. 6. — № 2. — P. 111–128.
10. *Gingery R.E., Nault L.R.* Severe maize chlorotic dwarf disease caused by double infection with mild virus strains // Phytopathology. — 1990. — V. 80. — P. 687–691.
11. *Gomez P., Sempere R., Aranda M.A.* Pepino mosaic virus and Tomato torrado virus: two emerging viruses affecting tomato crops in the Mediterranean basin // Adv. Virus Res. — 2012. — V. 84. — P. 505–532.
12. *Gordon D.T., Nault L.R.* Involvement of maize chlorotic dwarf virus and other agents in stunting diseases of Zea mays in the United States // Phytopathology. — 1977. — V. 67. — P. 27–36.
13. *Jones M.C., Gough K., Dasgupta I. et al.* Rice tungro disease is caused by an RNA and a DNA virus // J. Gen. Virol. — 1991. — V. 72. — Pt. 4. — P. 757–761.
14. *Karasev A.V., Han S.S., Iwanami T.* Satsuma dwarf and related viruses belong to a new lineage of plant picorna-like viruses // Virus Genes. — 2001. — V. 23. — № 1. — P. 45–52.
15. *Khandekar S., He J., Leisner S.* Complete nucleotide sequence of the Toledo isolate of turnip ringspot virus // Arch. Virol. — 2009. — V. 154. — № 12. — P. 1917–1922.
16. *Mangrauthia S.K., Malathi P., Agarwal S. et al.* Genetic variation of coat protein gene among the isolates of Rice tungro spherical virus from tungro-endemic states of the India // Virus Genes. — 2012. — V. 44. — № 3. — P. 482–487.
17. *Mayo M.A., Murant A.F., Harrison B.D. et al.* Two protein and two RNA species in particles of strawberry latent ringspot virus // J. Gen. Virol. — 1974. — V. 24. — № 1. — P. 29–37.
18. *Menzel W., Vetten H.J.* Complete nucleotide sequence of an isolate of the Anthriscus strain of Parsnip yellow fleck virus // Arch. Virol. — 2008. — V. 153. — № 11. — P. 2173–2175.
19. *Nault L.R., Styer W.E., Knoke J.K. et al.* Semi-persistent transmission of leafhopper-borne maize chlorotic dwarf virus // J. Econ. Entomol. — 1973. — V. 66. — P. 1271–1273.
20. *Petrzik K.* Complete genome sequence of broad bean true mosaic virus // Arch. Virol. — 2010. — V. 155. — № 7. — P. 1179–1181.
21. *Pooggin M.M., Rajeswaran R., Schepetilnikov M.V. et al.* Short ORF-dependent ribosome shunting operates in an RNA picorna-like virus and a DNA pararetrovirus that cause rice tungro disease // PLoS Pathog. — 2012. — V. 8. — № 3. — P. e1002568.
22. *Sanfacon H., Iwanami T., Karasev A.V. et al.* Family Secoviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 881–899.
23. *Sanfacon H., Wellink J., Le Gall O. et al.* Secoviridae: a proposed family of plant viruses within the order Picornavirales that combines the families Sequiviridae and Comoviridae, the unassigned genera Cheravirus and Sadwavirus, and the proposed genus Torradovirus // Arch. Virol. — 2009. — V. 154. — № 5. — P. 899–907.
24. *Schellenberger P., Andret-Link P., Schmitt-Keichinger C. et al.* A stretch of 11 amino acids in the betaB-betaC loop of the coat protein of grapevine fanleaf virus is essential for transmission by the nematode Xiphinema index // J. Virol. — 2010. — V. 84. — № 16. — P. 7924–7933.
25. *Schellenberger P., Sauter C., Lorber B. et al.* Structural insights into viral determinants of nematode mediated Grapevine fanleaf virus transmission // PLoS Pathog. — 2011. — V. 7. — № 5. — P. e1002034.
26. *Sta Cruz F.C., Koganezawa H., Hibino H.* Comparative cytology of rice tungro viruses in selected rice cultivars // J. Phytopathol. — 1993. — V. 138. — P. 274–282.
27. *Turnbull-Ross A.D., Reavy B., Mayo M.A. et al.* The nucleotide sequence of parsnip yellow fleck virus: a plant picorna-like virus // J. Gen. Virol. — 1992. — V. 73. — Pt. 12. — P. 3203–3211.
28. *Verbeek M., Dullemans A.M., van den Heuvel J.F. et al.* Identification and characterisation of tomato torrado virus, a new plant picorna-like virus from tomato // Arch. Virol. — 2007. — V. 152. — № 5. — P. 881–890.
29. *Verbeek M., Dullemans A.M., van den Heuvel J.F. et al.* Tomato marchitez virus, a new plant picorna-like virus from tomato related to tomato torrado virus // Arch Virol. — 2008. — V. 153. — № 1. — P. 127–134.

1.2.2.4. Отряд Tymovirales (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Отряд *Tymovirales* объединяет четыре семейства (табл. 1.2.14), включающих в себя безоболочечные вирусы с инфекционной односегмен-

Таблица 1.2.14

Таксономическая структура отряда *Tymovirales*

Семейство	Род	Хозяева	Прототипный вирус
Alphaflexiviridae	*Allexivirus*	Однодольные цветковые растения	ShVX (shallot virus X — вирус лука-шалота X)
	Botrexvirus	Склеротиниевые грибы	BotVX (Botrytis virus X — вирус грибов серой гнили X)
	Lolavirus	Однодольные цветковые растения	LoLV (Lolium latent virus — латентный вирус плевела)
	Mandarivirus	Двудольные цветковые растения	ICRSV (Indian citrus ringspot virus — индийский вирус кольцевой пятнистости цитрусовых)
	Potexvirus	Двудольные и однодольные цветковые растения	PVX (potato virus X — вирус картофеля X)
	Sclerodarnavirus	Склеротиниевые грибы	SSDaRV (Sclerotinia sclerotiorum debilitation associated RNA virus — РНК-содержащий вирус ослабления склеротинии)
Betaflexiviridae	*Capillovirus*	Двудольные цветковые растения	ASGV (apple stem grooving virus — вирус бороздчатости ствола яблони)
	Carlavirus	Двудольные и однодольные цветковые растения	CLV (carnation latent virus — вирус гвоздики)
	Citrivirus	Двудольные цветковые растения	CLBV (citrus leaf blotch virus — вирус пятнистости листьев цитрусовых)
	Foveavirus	Двудольные цветковые растения	ASPV (apple stem pitting virus — вирус ямчатости ствола яблони)
	Tepovirus	Двудольные цветковые растения	PVT (potato virus T — вирус картофеля T)
	Trichovirus	Двудольные цветковые растения	ACLSV (apple chlorotic leaf spot virus — вирус хлорозной пятнистости листьев яблони)
	Vitivirus	Двудольные цветковые растения	GVA (grapevine virus A — вирус винограда A)
Gammaflexiviridae	*Mycoflexivirus*	Склеротиниевые грибы	BotVF (Botrytis virus F — вирус грибов серой гнили F)
Tymoviridae	*Maculavirus*	Двудольные цветковые растения	GFkV (grapevine fleck virus — вирус пятнистости винограда)
	Marafivirus	Двудольные и однодольные цветковые растения	MRFV (maize rayado fino virus — вирус полосчатой мозаики кукурузы)
	Tymovirus	Двудольные цветковые растения	TYMV (turnip yellow mosaic virus — вирус жёлтой мозаики турнепса)

тной линейной оцРНК$^+$, 5′-^{m7}G-кэпированной и 3′-полиаденилированной или тРНК-подобной (*Tymovirus*), хозяевами которых являются покрытосеменные растения или паразитирующие на растениях склеротиниевые грибы. К отличительным особенностям этого отряда относятся: 1) в подавляющем большинстве случаев капсид формируется единственным белком CP (исключения: *Sclerodarnavirus*, лишённые CP, а также *Lolavirus* и некоторые представители *Mandarivirus*, имеющие два структурных белка) [1, 8]; 2) общий план строения генома и схемы репликации [1, 8, 10]; 3) основные функциональные домены белкового продукта ORF1

(Mtr, Hel, RdRp) всех представителей отряда высокогомологичны и образуют отдельный филогенетический кластер в суперсемействе альфаподобных вирусов [3, 6]; 4) в С-концевой части RdRp имеется консервативный GDD-мотив [1, 9]; 5) репликация происходит в везикулах на основе мембран ЭР, структурно изменённых с помощью неструктурного белка (nsp — от англ. non-structural protein) [2, 11].

Отряд *Tymovirales* наглядно демонстрирует тот факт, что морфология вириона представителей далеко не всегда является определяющим признаком для выделения таксонов уровня отряда: альфа-, бета- и гаммафлексивирусы имеют нитевидные вирионы со спиральным типом укладки СР, а тимовирусы — вирион с икосаэдрической симметрией (название сем. *Tymoviridae* потому и положено в основу названия отряда, чтобы подчеркнуть независимость выделения этого таксона от морфологии вириона). При этом альфа- и гаммафлексивирусы филогенетически ближе к тимовирусам, чем бетафлексивирусам.

Репликация осуществляется в ЭР инфицированной клетки, где nsp формируют везикулы [2], внутри которых проходят экспрессия и процессинг вирусных белков, а также синтез вгРНК$^{+}$ → гРНК$^{-}$ → дочерние вгРНК$^{+}$. Перемещается вирусный материал от клетки к клетке с помощью МР (*Capillovirus*, *Citrivirus*, *Tepovirus*, *Trichovirus*, *Tymoviridae*, *Vitivirus*) или TGB (*Allexivirus*, *Carlavirus*, *Foveavirus*, *Lolavirus*, *Mandarivirus*, *Potexvirus*) через кортикальный ЭР плазмодесмы [11]. вгРНК$^{+}$ служит в качестве мРНК для полипротеина (150–250 кДа), который считывается с ORF1 и содержит ряд функционально важных доменов, способных осуществлять свою функцию как в составе интактного полипротеина, так и после протеолитического нарезания. Последовательность доменов (в скобках указаны домены, выявленные не у всех представителей *Tymovirales*): Mtr — (AlkB) — (P^{Pro}) — Hel — RdRp. На 3′-конце генома имеются от 0 (*Sclerodarnavirus*) до 5 (*Allexivirus*, *Carlavirus*, *Lolavirus*, *Mandarivirus*) ORF небольших белков, включая СР, которые чаще всего транслируются с сгмРНК, синтезируемой на комплементарных сгРНК$^{-}$ [4, 5, 7].

Литература

1. *Adams M.J., Kreuze J.F., Martelli G.P.* Order Tymovirles // In.: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 901–903.
2. *Bamunusinghe D., Hemenway C.L., Nelson R.S. et al.* Analysis of potato virus X replicase and TGBp3 subcellular locations // Virology. — 2009. — V. 393. — № 2. — P. 272–285.
3. *Buck K.W.* Comparison of the replication of positive-stranded RNA viruses of plants and animals // Adv. Virus Res. — 1996. — V. 47. — 159–251.
4. *Chiba M., Reed J.C., Prokhnevsky A.I. et al.* Diverse suppressors of RNA silencing enhance agroinfection by a viral replicon // Virology. — 2006. — V. 346. — P. 7–14.
5. *Galiakparov N., Tanne E., Sela I. et al.* Functional analysis of the Grapevine virus A genome // Virology. — 2003. — V. 306. — P. 42–50.
6. *Goldbach R., Le Gall O., Wellink J.* Alpha-like viruses in plants // Seminars in Virology. — 1991. — V. 2. — P. 19–25.
7. *Komatsu K., Hirata H., Fukagawa T. et al.* Infection of capilloviruses requires subgenomic RNAs whose transcription is controlled by promoter-like sequences conserved among flexiviruses // Virus Res. — 2012. — V. 167. — № 1. — P. 8–15.
8. *Martelli G., Adams M.J., Kreuze J.F. et al.* Family Flexiviridae: a case study in virion and genome plasticity // Ann. Rev. Phytopathol. — 2007. — V. 45. — P. 73–100.
9. *Nakaune R., Toda S., Mochizuki M. et al.* A novel Vitivirus, grapevine virus E // In: Proceedings of 16-th International Council for the Study of Virus and Virus-like Diseases of the Grapevine (ICVG) (Dijon, France; 31 August — 4 September 2009). — Dijon, 2009. — P. 344–345.
10. *Thivierge K., Nicaise V., Dufresne P.J. et al.* Plant virus RNAs. Coordinated recruitment of conserved host functions by (+) ssRNA viruses during early infection events // Plant Physiol. — 2005. — V. 138. — № 4. — P. 1822–1827.
11. *Wu C.H., Lee S.C., Wang C.W.* Viral protein targeting to the cortical endoplasmic reticulum is required for cell-cell spreading in plants // J. Cell Biol. — 2011. — V. 193. — № 3. — P. 521–535.

1.2.2.4.1. Альфафлексивирусы (*Alphaflexiviridae*)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от лат. *flexus* — изогнутый и первой буквы греческого алфавита. *Alphaflexiviridae* включает 6 родов:

Allexivirus (от лат. *ALLium* — лук, названия рода, которому принадлежит хозяин прототипного штамма, и окончания названия прототипного штамма), *Botrexvirus* (от англ. BOTRytis virus X — названия прототипного штамма), *Lolavirus* (от англ. *LOlium* LAtent virus — названия прототипного штамма), *Mandarivirus* (от англ. MANDARIn — мандарин, хозяина прототипного штамма), *Potexvirus* (от англ. POTato virus X), *Sclerodarnavirus* (от англ. *SCLEROtinia sclerotiorum* Debilitation Associated RNA virus — названия прототипного штамма).

Allexivirus: вирус лука-шалота X (ShVX — shallot virus X) (прототипный); нитевидный вирус чеснока, передающийся галловыми клещами (GarMbFV — garlic mite-borne filamentous virus); вирус чеснока {A..E} (GarV{A..E} — garlic virus {A..E}).

Botrexvirus: вирус X *Botrytis cinerea* грибов серой гнили (BotVX — *Botrytis virus* X) (прототипный).

Lolavirus: латентный вирус плевела (LoLV — *Lolium* latent virus) (прототипный).

Mandarivirus: индийский вирус кольцевой пятнистости цитрусовых (ICRSV — Indian citrus ringspot virus) (прототипный).

Potexvirus: вирус картофеля X (PVX — potato virus X) (прототипный); вирус альстромерии (AlsMV — *Alstroemeria* virus); вирус мозаики альтернантеры (AltMV — *Alternanthera* mosaic virus); вирус лука X (AlVX — *Allium* virus X); вирус спаржи 3 (AV3 — asparagus virus 3)[99]; вирус мозаики бамбука (BaMV — bamboo mosaic virus); вирус каладиума X (CalVX — *Caladium* virus X); вирус жёлтой мозаики клевера (ClYMV — clover yellow mosaic virus); вирус коммелины X (ComVX — *Commelina* virus X); вирус мозаики маниока (CsCMV — cassava common mosaic virus); вирус маниока X (CsVX — cassava virus X); вирус мозаики орхидеи Цимбидиум (CymMV — *Cymbidium* mosaic virus); вирус кактуса X (CVX — Cactus virus X); латентный вирус диоскореи (DLV — *Dioscorea* latent virus); вирус волчеягодника X (DVX — daphne virus X); вирус мозаики лисохвоста (FoMV — foxtail mosaic virus); вирус кольцевой пятнистости гортензии (HdRSV — hydrangea ringspot virus); вирус функии X (HVX — *Hosta* virus X); вирус латук-салата X (LeVX — lettuce virus X); вирус лилий X (LVX — lily virus X); вирус мозаики просвирника (MalMV — malva mosaic virus); вирус мяты X (MVX — mint virus X); вирус мозаики нарцисса (NMV — narcissus mosaic virus); вирус нерины X (NVX — *Nerine* virus X); вирус опунции X (OpVX — opuntia virus X); вирус аукуба-мозаики картофеля (PAMV — potato aucuba mosaic virus); вирус мозаики папайи (PapMV — papaya mosaic virus); вирус пастернака 3 (ParV-3 — parsnip virus 3); вирус мозаики дынной груши (PepMV — pepino mosaic virus); вирус орхидеи Фаюс X (PhVX — *Phaius* virus X); вирус мозаики азиатского подорожника (PlAMV — *Plantago asiatica* mosaic virus)[100]; вирус обширной крапчатости подорожника (PlSMoV — *Plantago* severe mottle virus); вирус банана X (PlVX — plantain virus X); вирус париса многолетнего X (PPVX — *Paris polyphylla* virus X); вирус декабриста X (SchVX — Schlumbergera virus X); вирус слабого пожелтения кромки листа клубники (SMYEV — strawberry mild yellow edge virus); вирус красной мозаики тамуса (TRMV — *Tamus* red mosaic virus); вирус тюльпанов X (TVX — Tulip virus X); вирус крапчатости фиалок (VMoV — viola mottle virus); вирус мозаики белого клевера (WClMV — white clover mosaic virus); латентный вирус черники (WLV — wineberry latent virus); вирус зигокактуса X (ZyVX — *Zygocactus* virus X).

Sclerodarnavirus: РНК-содержащий вирус ослабления склеротинии (SSDaRV — *Sclerotinia sclerotiorum* debilitation associated RNA virus) (прототипный).

Неклассифицированные вирусы сем. *Alphaflexiviridae*: асимптоматичный вирус амброзии 1 (ASV1 — *Ambrosia* asymptomatic virus); вирус ежевики X (BlVX — blackberry virus X).

Вирионы альфафлексивирусов лишены липидной оболочки и имеют спиральную симметрию с шагом 3,4 нм (рис. 1.2.44, табл. 1.2.15).

[99] AV3 включает в качестве подвида ранее самостоятельный вирус лука-порея X из Ханчжоу (ScaVX-HZ — scallion virus X-Hangzhou).

[100] PlAMV включает в качестве подвида ранее самостоятельный вирус мозаики нандины (NaMV — *Nandina* mosaic virus).

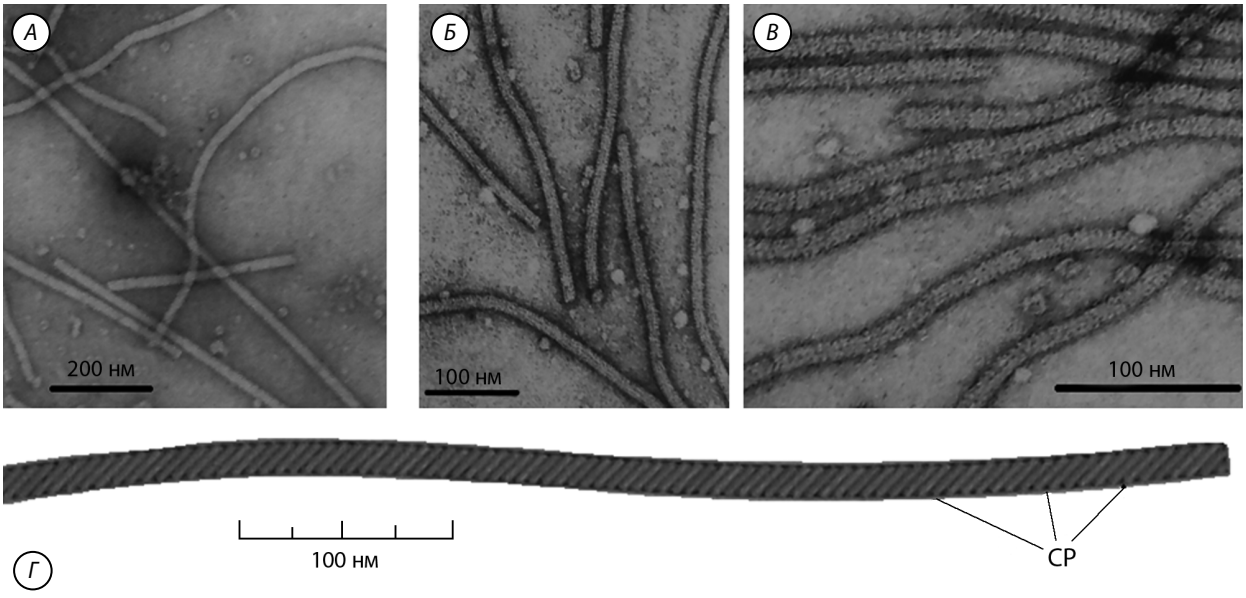


Рис. 1.2.44. Морфология вириона представителей *Alphaflexiviridae* [1, 2, 10]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов ShVX (*Allexivirus*); *Б* — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов PVX (*Potexvirus*); *В* — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов ICRSV (*Mandarivirus*); *Г* — расположение субъединиц вириона

У вирусов рода *Allexivirus* вирион, помимо CP (28–36 кДа), содержит минорный капсидный белок MCP (40–43 кДа). CP лолавирусов представлен в двух С-котермиальных формах — 32 кДа и 28 кДа, — содержащих одинаковый набор антигенных детерминант. При длительном криоконсервировании потексвирусов происходит частичное протеолитическое нарезание их CP. Капсидные белки LoLV (обе формы) и PVX гликозилированы.

Структура генома представлена в табл. 1.2.15. Нуклеотидные последовательности полимеразного и CP-генов различаются на 40–60% у альфафлексивирусов, принадлежащих разным родам, и на 25–30% (порядка 20% а.о.) — одному и тому же роду.

Представители рода *Sclerodarnavirus* не имеют капсидных белков и вирионов. Соответствующая ORF была утеряна в процессе эволюции, так как распространение этих вирусов в популяции хозяев — паразитических грибов *Sclerotinia sclerotiorum* — наиболее эффективно происходит через клеточные контакты мицелиев и аскоспоры, что не требует участия CP.

Белки альфафлексивирусов обладают значительной иммуногенностью. Антисыворотки, как правило, обладают незначительной внутриродовой кросс-реактивностью, которая отсутствует между родами — единственным неожиданным исключением является серологическая кросс-реактивность между LoLV и AltMV [1].

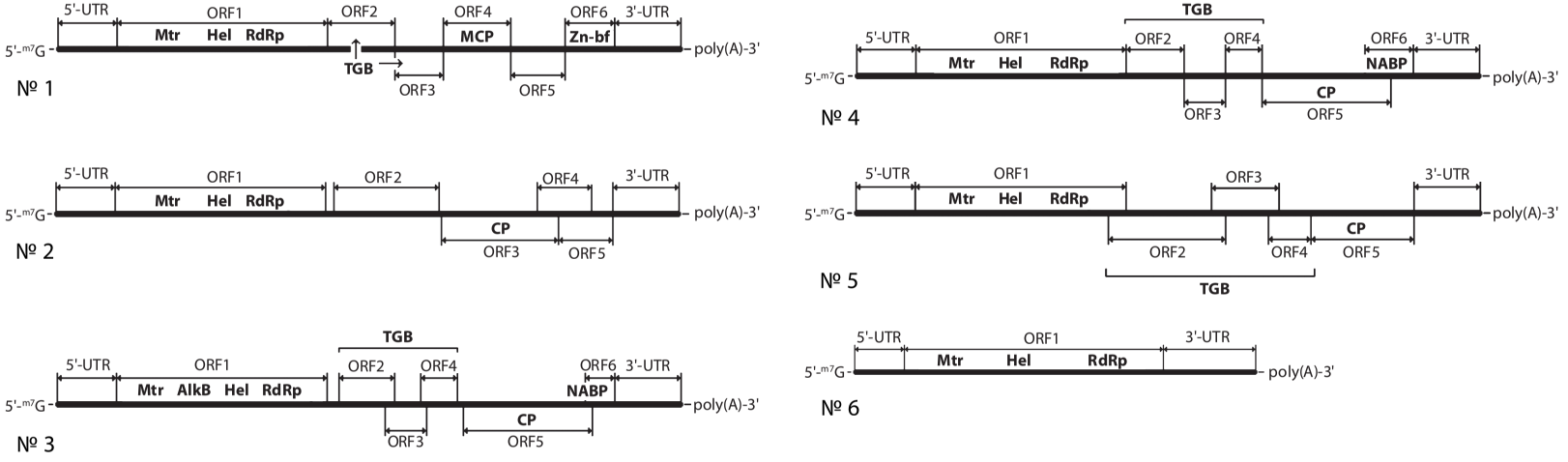
Все представители (100%) родов *Allexivirus* и *Lolavirus* поражают однодольные (*Monocotyledones*), а *Mandarivirus* и группы неклассифицированных вирусов — двудольные (*Dicotyledones*) цветковые растения. Среди хозяев *Potexvirus* присутствуют как двудольные ($25/42 \approx 59{,}5\%$), так и однодольные ($17/42 \approx 40{,}5\%$) растения. Вирусы родов *Sclerodarnavirus* и *Botrexvirus* инфицируют склеротиниевые грибы (*Ascomycota*, *Sclerotiniaceae*) родов *Sclerotinia* и *Botrytis* соответственно. Каждый конкретный вирус имеет узкую специализацию к потенциальным хозяевам обычно на уровне близких видов или рода. Вместе с тем в условиях эксперимента удаётся заражать альфа-флексивирусами растения других семейств, например: LoLV, инфицирующий злаки рода *Lolium* (*Monocotyledones*: *Poaceae*),

Таблица 1.2.15

Молекулярно-генетическая характеристика родов *Alphaflexiviridae* [1, 3, 5–7, 14–15]

Род	Вирион				Структура генома									
	размер, нм	масса, МДа	$s_{20,w}$, S	ρ_{CsCl}, г/см^3	длина, тыс. н.о.	UTR, н.о.		Число ORF	характерная масса полипротеина, кДа						Схема экспрессии генома
						5'-	3'-		ORF1	ORF2	ORF3	ORF4	ORF5	ORF6	
Allexivirus	800 × 12	н.д.	170	1,33	9,0	80–120	90–160	6	170–195	26	11	40–43	26–36	15	№ 1
Botrexvirus	720 × 13	н.д.	н.д.	н.д.	7,0	95	149	5	158	30	43	14	14	–	№ 2
Lolavirus	640 × 13	н.д.	н.д.	1,33	7,7	87	97	6	196	30,5	13	7,5	32	5	№ 3
Mandarivirus	650 × 13	н.д.	н.д.	н.д.	7,6	78	40	6	187	25	12	6	34	28	№ 4
Potexvirus	470–580 × 13	3.5	115–130	1.31	5,9–7,0	80–110	80–120	5	147–181	25–26	12–13	7–8	18–27	–	№ 5
Sclerodarnavirus	без вириона	н.д.	н.д.	н.д.	5,5	92	224	1	193	–	–	–	–	–	№ 6

Схемы к табл. 1.2.15



в эксперименте вызывал стёртое заболевание у табака Бентхама (*Nicotiana benthamiana*) из семейства паслёновых (*Dicotyledones*: *Solanaceae*); а ShVX — типичный патоген представителей рода *Allium* семейства луковых (*Monocotyledones*: *Alliaceae*) — способен вызывать лёгкое заболевание пристенной мари (*Chenopodium murale*) из семейства маревых (*Dicotyledones*: *Chenopodiaceae*) [1].

Альфафлексивирусы распространяются в основном контактным путём. Вирусы рода *Mandarivirus* могут инфицировать привитые растения. Для представителей рода *Allexivirus* известен вектор — галловые, или четырёхногие, клещи *Aceria tulipae*[101] (*Acarina*: *Acariformes*, *Eriophyidae*). Эти мелкие паукообразные размером порядка 0,2 мм быстро распространяются ветром на большие расстояния [11]. Вирус накапливается сначала в кишечнике галлового клеща, затем проникает в паренхимальные ткани и через слюнные протоки — внутрь растения; другой путь инокуляции вируса — через анальное отверстие, когда анальная присоска и анальные щетинки повреждают поверхность листа [12]. PAMV, который в норме не передаётся тлями (*Insecta*: *Hemiptera*, *Aphididae*), приобретает способность к механической передаче этими насекомыми при наличии хелперного вируса из сем. *Potyviridae*, так как N-концевой участок CP PAMV содержит DAG-домен (триплет Asp-Ala-Gly), который при помощи потивирусной HC-Pro способен связываться с эпикутикулой стилета тли [4, 8, 9].

Альфафлексивирусы вызывают хорошо видимые, но достаточно лёгкие поражения хозяев, хотя это может приводить к заметному снижению урожайности сельскохозяйственных культур [1, 2]. Однако некоторые штаммы ICRSV способны вызывать системное заболевание и увядание мандариновых деревьев гибрида Kinnow (*Citrus nobilis* × *Citrus deliciosa*) [10]. В цитоплазме инфицированных клеток обнаруживаются гранулярные тельца включения, представляющие собой скопления вирусных частиц. Тельца включения LoLV связаны с хлоропластами [13, 14].

[101] Галловые клещи *Aceria tulipae* Keifer, 1938 ранее назывались *Eriophyes tulipae* Keifer, 1938.

Вирусы сем. *Alphaflexiviridae* распространены в мире повсеместно, где произрастают их характерные хозяева.

Литература

1. *Adams M.J., Candresse T., Hammond J. et al.* Family Alphaflexiviridae // In.: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 904–919.
2. *Arkhipenko M.V., Petrova E.K., Nikitin N.A. et al.* Characteristics of Artificial Virus-like Particles Assembled in vitro from Potato Virus X Coat Protein and Foreign Viral RNAs // Acta Naturae. — 2011. — V. 3. — № 3. — P. 40–46.
3. *Choi S.H., Park M.H., Ryu K.H.* Phylogeny, coat protein genetic variability, and transmission via seeds of Hosta Virus X // Acta Biol. Hung. — 2012. — V. 63. — № 1. — P. 151–161.
4. *Harrison B.D., Robinson D.J.* Another quarter century of great progress in understanding the biological properties of plant viruses // Ann. Appl. Biol. — 2005. — V. 146. — P. 15–37.
5. *Kang S.G., Koo B.J., Lee E.T. et al.* Allexivirus transmitted by eriophyid mites in garlic plants // J. Microbiol. Biotechnol. — 2007. — V. 17. — № 11. — P. 1833–1840.
6. *Kanyuka K.V., Vishnichenko V.K., Levay K.E. et al.* Nucleotide sequence of shallot virus X RNA reveals a 5′-proximal cistron closely related to those of potexviruses and a unique arrangement of the 3′-proximal cistrons // Gen. Virol. — 1992. — V. 73. — Pt. 10. — P. 2553–2560.
7. *Li H., Fu Y., Jiang D. et al.* Down-regulation of Sclerotinia sclerotiorum gene expression in response to infection with Sclerotinia sclerotiorum debilitation-associated RNA virus // Virus Res. — 2008. — V. 135. — № 1. — P. 95–106.
8. *Raccah B., Fereres A.* Plant virus transmission by insects // In: Encyclopedia of Life Sciences (ELS). — Chichester: John Wiley & Sons, Ltd., 2009. — www.els.net doi:10.1038/npg.els.0000760.
9. *Raccah B., Huet H., Blanc S.* Potyviruses // In: Virus-Insect-Plant Interactions // Eds. K.F. Harris, O.P. Smith, J.E. Duffus. — New York: Academic Press, 2001. — P. 181–206.
10. *Rustici G., Accotto G.P., Noris E. et al.* Indian citrus ringspot virus: a proposed new species with some affinities to potex-, carla-, fovea- and allexiviruses // Arch. Virol. — 2000. — V. 145. — № 9. — P. 1895–1908.
11. *Slykhuts J.T.* Aceria tulipae Keifer (Acarina: Eriophyidae) in relation to the spread of wheat streak mosaic // Phytopathology. — 1955. — V. 45. — P. 116–128.

12. *Takahashi Y., Orlob G.B.* Distribution of wheat streak mosaic virus-like particles in Aceria tulipae // Virology. — 1969. — V. 38. — P. 230–240.
13. *Vaira A.M., Lim H.S., Bauchan G.R. et al.* Lolium latent virus (Alphaflexiviridae) coat proteins: expression and functions in infected plant tissue // J. Gen. Virol. — 2012. — V. 93. — Pt. 8. — P. 1814–1824.
14. *Vaira A.M., Maroon-Lango C.J., Hammond J.* Molecular characterization of Lolium latent virus, proposed type member of a new genus in the family Flexiviridae // Arch Virol. — 2008. — V. 153. — № 7. — P. 1263–1270.
15. *Xie J., Wie D., Jiang D. et al.* Characterization of debilitation-associated mycovirus infecting the plant-pathogenic fungus Sclerotinia sclerotiorum // J. Gen. Virol. — 2006. — V. 87. — Pt. 1. — 241–249.

1.2.2.4.2. Бетафлексивирусы (*Betaflexiviridae*)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от лат. *flexus* — изогнутый и второй буквы греческого алфавита. *Betaflexiviridae* включает 7 родов: *Capillovirus* (от лат. *capillus* — волосы, которые напоминают вирионы на ЭМ-фотографиях), *Carlavirus* (от англ. CARnation LAtent virus — названия прототипного вируса), *Citrivirus* (от англ. CITRus leaf blotch virus — названия прототипного вируса), *Foveavirus* (от лат. *fovea* — ямка, характерного симптома, который появляется на коре растений, заражённых прототипным вирусом), *Tepovirus* (от англ. T-virus of POtato — названия прототипного вируса), *Trichovirus* (от др.-греч. τριχος — волосы, которые напоминают вирионы на ЭМ-фотографиях), *Vitivirus* (от лат. *Vitis* — названия рода хозяев прототипного вируса).

Capillovirus: вирус бороздчатости ствола яблони (ASGV — apple stem grooving virus)[102] (прототипный); вирус вишни A (CVA — cherry virus A); вирус ямчатости ствола нандины (NSPV — *Nandina* stem pitting virus).

Carlavirus: вирус гвоздики (CLV — carnation latent virus) (прототипный); латентный вирус бореца (AcLV — *Aconitum* latent virus); латентный вирус американского хмеля (AHLV — American hop latent virus); латентный вирус арракачи (ALV — *Arracacha* latent virus); латентный вирус артишока {M, S} (ArLV {M, S} — artichoke latent virus {M, S}); вирус опалённых листьев голубики (BlScV — blueberry scorch virus); вирус мозаики белокопытника (ButMV — butterbur mosaic virus); латентный вирус кардамина (CaLS — *Cardamine* latent virus); латентный вирус каперсника (CapLV — caper latent virus); вирус моркови S (CarVS — carrot virus S); латентный вирус капусты (CoLV — cole latent virus); вирус кактуса 2 (CV2 — cactus virus 2); вирус хризантем B (CVB — chrysanthemum virus B); вирус некроза прожилок колеуса (CVNV — coleus vein necrosis virus); вирус умеренной крапчатости вигны (CPMMV — cowpea mild mottle virus); латентный вирус одуванчика (DaLV — dandelion latent virus); вирус волчеягодника S (DVS — daphne virus S); бессимптомный вирус бузины (ElSLV — elderberry symptomless virus); латентный вирус чеснока (GarCLV — garlic common latent virus); вирус хлорозной крапчатости гортензии (HCMoV — hydrangea chlorotic mottle virus); латентный вирус гортензии (HdLV — hydrangea latent virus); вирус мозаики морозника (HeMV — *Helleborus* mosaic virus); латентный вирус жимолости (HnLV — honeysuckle latent virus); вирус некроза прожилок морозника (HNNV — helleborus net necrosis virus); латентный вирус хмеля (HpLV — hop latent virus); вирус мозаики хмеля (HpMV — hop mosaic virus); вирус гелениума S (HVS — *Helenium* virus X); латентный вирус каланхоэ (KLV — Kalanchoe latent virus); вирус крапчатости сирени (LiMoV — lilac mottle virus); вирус кольцевых некротических пятен бирючины (LNRSV — *Ligustrum* necrotic ringspot virus); бессимптомный вирус лилий (LSV — lily symptomless virus); латентный вирус шелковицы (MLV — mulberry latent virus); вирус некроза прожилок дыни-канталупы (MuVNV — muskmelon vein necrosis virus); вирус пожелтения дыни (MYaV — melon yellowing-associated virus); латентный вирус нарцисса (NCLV — narcissus common latent virus); латентный вирус нерины (NeLV — *Nerine* latent virus)[103]; бессимптомный вирус нарцис-

[102] ASGV включает в качестве подвида ранее самостоятельный вирус дырчатости листьев цитрусовых (CTLV — citrus tatter leaf virus).

[103] NeLV синонимичен латентному вирусу гиппеаструма (HpaLV — hippoastrum latent virus).

са (NSV — narcissus symptomless virus); вирус полосатости гороха (PeSV — pea streak virus); вирус флокса {B, M, S} (PhlV{B, M, S} — Phlox virus {B, M, S}); латентный вирус страстоцвета (PLV — passiflora latent virus); вирус мозаики тополя (PopMV — poplar mosaic virus); латентный вирус картофеля (PotLV — potato latent virus); вирус картофеля {M, P, S} (PV{M, P, S} — potato virus {M, P, S})[104]; вирус мозаики прожилок красного клевера (RCVMV — red clover vein mosaic virus); латентный вирус седума (SeLV — *Sedum* latent virus); латентный вирус лука-синтджан (SJOLV — Sint-Jan's onion latent virus); латентный вирус лука-шалота (SLV — shallot latent virus); вирус хлорозной пятнистости батата (SPCFV — sweet potato chlorotic fleck virus); вирус слабого псевдопожелтения кромки листа клубники (SPMYEV — strawberry pseudo mild yellow edge virus); латентный вирус вербены (VeLV — verbena latent virus).

Citrivirus: вирус пятнистости листьев цитрусовых (CLBV — citrus leaf blotch virus)[105] (прототипный).

Foveavirus: вирус ямчатости ствола яблони (ASPV — apple stem pitting virus) (прототипный); латентный вирус абрикоса (ApLV — apricot latent virus); вирус азиатской вишни {1, 2, 3} (APV{1, 2, 3} — Asian *Prunus* virus {1, 2, 3}); вирус бороздчатости древесины скального винограда (GRSPaV — grapevine rupestris stem-pitting-associated virus); вирус хлорозной крапчатости персика (PCMoV — peach chlorotic mottle virus).

Tepovirus: вирус картофеля T (PVT — potato virus T) (прототипный).

Trichovirus: вирус хлорозной пятнистости листьев яблони (ACLSV — apple chlorotic leaf spot virus) (прототипный); вирус псевдохлорозной пятнистости листьев абрикоса (APsCLSV — apricot pseudo-chlorotic leaf spot virus); вирус крапчатости листьев вишни (CMLV — cherry mottle leaf virus); вирус внутреннего некроза ягод винограда (GINV — grapevine berry inner necrosis virus); вирус мозаики персика (PcMV — peach mosaic virus). ***Vitivirus***: вирус винограда A (GVA — grapevine virus A) (прототипный); вирус винограда {B, D, E} (GV{B, D, E} — grapevine virus {B, D, E}); латентный вирус борщевика (HLV — heracleum latent virus); вирус мяты 2 (MV2 — mint virus 2).

Неклассифицированные вирусы сем. Betaflexiviridae: вирус кольцевой пятнистости африканской масличной пальмы (AOPRV — African oil palm ringspot virus); вирус слабой мозаики банана (BanMMV — banana mild mosaic virus); вирус округлой зелёной пятнистости вишни (CGRMV — cherry green ring mottle virus); вирус некротической ржавой пятнистости вишни (CNRMV — cherry necrotic rusty mottle virus); вирус полосатой мозаики сахарного тростника (SCSMaV — sugarcane striate mosaic-associated virus).

Вирионы бета-флексивирусов лишены липидной оболочки и имеют спиральную симметрию с шагом 3,4 нм (рис. 1.2.45, табл. 1.2.16). Структура генома представлена в табл. 1.2.16. Нуклеотидные последовательности полимеразного и CP-генов различаются на 40–60% у альфафлексивирусов, принадлежащих разным родам, и на 25–30% (порядка 20% а.о.) — одному и тому же роду.

Антигены вирусов из родов *Capillovirus* и *Carlavirus* характеризуются высокой, а остальные умеренной иммуногенностью. Антисыворотки, как правило, обладают кросс-реактивностью по отношению к группе близких вирусов (например, ASPV и ApLV; CMLV и PcMV; GVA и GVB и др.), но неполной внутриродовой кросс-реактивностью. Серологические взаимосвязи между родами отсутствуют [1].

Хозяевами бетафлексивирусов являются главным образом древовидные двудольные (*Dicotyledones*) цветковые растения: для *Capillovirus*, *Citrivirus*, *Foveavirus*, *Tepovirus*, *Trichovirus* — в 100% случаев; *Vitivirus* — $4/6 \approx 66{,}7\%$ (GV{A, B, D, E}); неклассифицированные — $2/5 \approx 40{,}0\%$ (CGRMV, CNRMV); *Carlavirus* — $5/55 \approx 10{,}9\%$ (HnLV, LiMoV, LNRSV, MLV, PopMV). Травянистые и кустарничковые двудольные выступают хозяевами только для

[104] PVP включает в качестве подвида ранее самостоятельный вирус курчавой карликовости картофеля (PRDV — potato rough dwarf virus).

[105] CLBV синонимичен вирусу крапчатости тангора межсортового гибрида Dweet (DwMV — Dweet mottle virus).

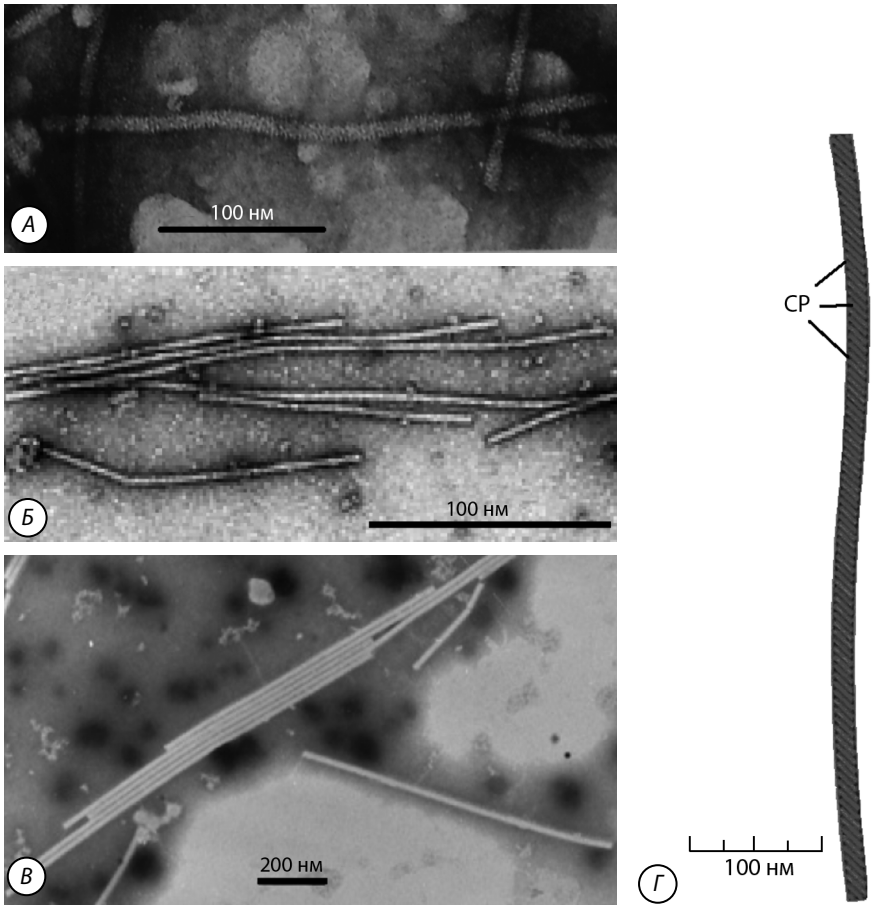


Рис. 1.2.45. Морфология вириона представителей *Betaflexiviridae* [1, 3, 4]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов ASGV (*Capillovirus*); *Б* — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов AcLV (*Carlavirus*); *В* — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов SCSMaV (неклассифицированный); *Г* — расположение субъединиц вириона

вирусов из родов *Carlavirus* — 44/55 ≈ 80,0% и *Vitivirus* — 2/6 ≈ 33,3% (HLV, MV2). Однодольные (*Monocotyledones*) растения известны как хозяева лишь 6 (10,9%) вирусов рода *Carlavirus* (GarCLV, LSV, NCLV, NeLV, SJOLV, SLV) и 3 (60,0%) неклассифицированных вирусов (AOPRV, CGRMV, SCSMaV). Каждый конкретный вирус имеет узкую специализацию к потенциальным хозяевам, как правило, на уровне близких видов или рода [1]. Наиболее широким спектром хозяев характеризуется род *Capillovirus*: например, ASGV способен инфицировать не только косточковые плодовые культуры, т.е. роды трибы Яблоневых (*Maleae*) сем. Розовых (*Rosaceae*) — яблоню (*Malus*), грушу (*Pyrus*), айву (*Cydonia*), иргу (*Amelanchier*), боярышник (*Crataegus*), рябину (*Sorbus*), мушмулу (*Mespilus*) и т.д., — у которых вызывает заболевание привитых в крону деревьев [1, 8, 14, 23], но и цитрусовые (*Rutaceae*, *Citrus*), являясь этиологическим агентом синдрома смятия и слипания почек [1, 8].

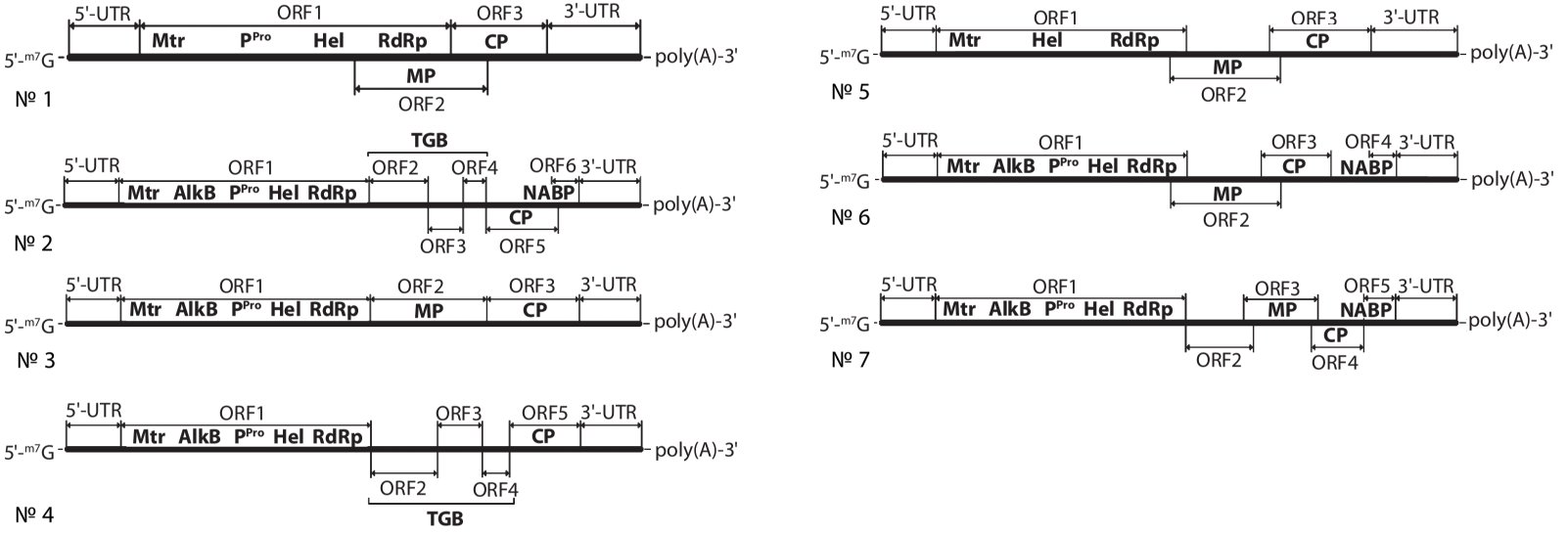
Бетафлексивирусы распространяются чаще всего контактным путём. Заражение плодовых культур может происходить в процессе обрезки и прививки. PVS, будучи чрезвычайно контагиозным, способен распространяться от растения к растению в процессе совместного их выращивания в поле. PeSV, RCVMV и CPMMV могут сохраняться в зёрнах [1]. Карлавирусы

Таблица 1.2.16

Молекулярно-генетическая характеристика родов *Betaflexiviridae* [1, 5, 9, 11, 13, 19, 22, 24]

Род	Вирион				Структура генома										
	размер, нм	масса, МДа	$s_{20,w}$, S	ρ_{CsCl}, г/см^3	длина, тыс. н.о.	UTR, н.о.		Число ORF	характерная масса полипротеина, кДа						Схема экспрессии генома
						5'-	3'-		ORF1	ORF2	ORF3	ORF4	ORF5	ORF6	
Capillovirus	640–700 × 12	н.д.	112	н.д.	6.5–7,4	30–80	140–300	3	240–266	36–52	24–27	–	–	–	№ 1
Carlavirus	610–700 × × 12–15	60	147–176	1.30	7,4–8,6	50–80	70–100	6	220–240	25	12	7	34	11–16	№ 2
Citrivirus	960 × 12–15	н.д.	н.д.	н.д.	8,8	71	526	3	227.5	40	41	–	–	–	№ 3
Foveavirus	800–1000 × × 12–15	н.д.	н.д.	н.д.	9,3	33–72	176–312	5	240–255	25–27	13	7–8	28–44	–	№ 4
Tepovirus	640 × 12	н.д.	99	н.д.	6,5	132	85	3	185	40	24	–	–	–	№ 5
Trichovirus	640–890 × × 10–12	н.д.	100	н.д.	7.5–8,0	130–180	110–160	4	212–225	47	20,5–27	16	–	–	№ 6
Vitivirus	725–825 × 12	н.д.	92	н.д.	7,6	47–86	45–75	5	20	19–20	31–36,5	18–21,5	10–14	–	№ 7

Схемы к табл. 1.2.16



передаются насекомыми контактным путём без биологической трансмиссии: большинство вирусов — тлями (*Insecta*: *Hemiptera*, *Aphididae*) [1, 20]; CPMMV — хлопковой белокрылкой (*Bemisia tabaci*) (*Insecta*: *Hemiptera*, *Aleyrodidae*) [12].

Для некоторых вирусов рода *Trichovirus* установлены трансмиссивные переносчики — галловые, или четырёхногие, клещи (*Acarina*: *Acariformes*, *Eriophyidae*): для GINV — виноградный войлочный клещ, или виноградный зудень (*Colomerus vitis*) [2, 15, 17]; CMLV — галловый вишнёвый клещ (*Eriophyes inaequalis*) [2, 6]; PcMV — галловый персиковый клещ (*Eriophyes insidiosus*) [2, 11, 18]. Переносчиками витивирусов, поражающих виноградные лозы, являются мучнистые червецы (*Hemiptera*, *Pseudococcidae*), принадлежащие родам *Planococcus* и *Pseudococcus* (GV{A, B, D, E}) [1, 21], а также мягкий червец (*Neopulvinaria innumerab ilis*) (*Hemiptera*, *Coccidae*) (GVA) [7]. HLV имеет способность к механической передаче тлями при нековалентном связывании с хелперным вирусом HV6 (*Closteroviridae*, *Closterovirus*) [10, 16].

Бетафлексивирусы часто вызывают системное заболевание растений без их гибели. Вирусные частицы обнаруживаются в узелках мезофилла и паренхимальных клетках флоэмы, но не в эпидермисе или ситовидных трубках. Вирусные частицы формируют цитоплазматические включения овальной или неправильной формы, CPMMV — характерные щёткоподобные включения [1, 16, 21, 23].

Вирусы сем. *Betaflexiviridae*, поражающие сельскохозяйственные растения, распространены в мире повсеместно, где они выращиваются. Исключение составляет, например, CPMMV, который встречается в тропической и субтропической климатических зонах, несмотря на то что растения рода Вигна (*Fabaceae*, *Vigna*) распространены сегодня гораздо шире. Сообщения об обнаружении GINV приходят только из Японии, а CMLV, PcMV и NSPV — Северной Америки (хотя, что касается места появления NSPV, родинами нандины стали Китай и Япония, а в Америке это дерево было натурализовано относительно недавно) [1].

Литература

1. *Adams M.J.*, *Candresse T.*, *Hammond J. et al.* Family Betaflexiviridae // In.: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 920–941.
2. *Bovey R.*, *Gugerli P.* A short history of ICVG // In: Materials of 14-th ICVG Conference (Locorotondo, Italy; September, 12–17, 2003). — Locorotondo, 2003. — P. 1–46.
3. *Choi Y.G.*, *Croft B.J.*, *Randles J.W.* Identification of sugarcane striate mosaic-associated virus by partial characterization of its double-stranded RNA // Phytopathology. — 1999. — V. 89. — № 10. — P. 877–883.
4. *Cohen J.*, *Zeidan M.*, *Rosner A. et al.* Biological and Molecular Characterization of a New Carlavirus Isolated from an Aconitum sp. // Phytopathology. — 2000. — V. 90. — № 4. — P. 340–344.
5. *Eastwell K.C.*, *Druffel K.L.* Complete genome organization of American hop latent virus and its relationship to carlaviruses // Arch. Virol. — 2012. — V. 157. — № 7. — P. 1403–1406.
6. *European* and Mediterranean Plant Protection Organization. Certification scheme for cherry. PM 4/29(1). — Paris, 2007. — 14 p.
7. *Fortusini A.*, *Scattini G.*, *Prati S. et al.* Transmission of grapevine leafroll virus 1 (GLRV-1) and grapevine virus A (GVA) by scale insects // In: Extended Abstracts of 12-th Meeting of ICVG (Lisbon, Portugal; September, 28 — October, 02, 1997). — Lisbon, 1997. — P. 121–122.
8. *Gadiou S.*, *Kundu J.K.*, *Paunovic S. et al.* Genetic diversity of flexiviruses infecting pome fruit trees // J. Plant Pathol. — 2010. — V. 92. — № 3. — P. 685–691.
9. *Hajeri S.*, *Ramadugu C.*, *Keremane M. et al.* Nucleotide sequence and genome organization of Dweet mottle virus and its relationship to members of the family Betaflexiviridae // Arch. Virol. — 2010. — V. 155. — № 9. — P. 1523–1527.
10. *Harrison B.D.*, *Robinson D.J.* Another quarter century of great progress in understanding the biological properties of plant viruses // Ann. Appl. Biol. — 2005. — V. 146. — P. 15–37.
11. *James D.*, *Varga A.*, *Croft H. et al.* Molecular characterization, phylogenetic relationships, and specific detection of Peach mosaic virus // Phytopathology. — 2006. — V. 96. — № 2. — P. 137–144.
12. *Jeyanandarajah P.*, *Brunt A.A.* The natural occurrence, transmission, properties and possible affinities of Cowpea mild mottle virus // J. Phytopathol. — 1993. — V. 137. — P. 148–156.
13. *Komatsu K.*, *Hirata H.*, *Fukagawa T. et al.* Infection of capilloviruses requires subgenomic RNAs whose tran-

scription is controlled by promoter-like sequences conserved among flexiviruses // Virus Res. — 2012. — V. 167. — № 1. — P. 8–15.
14. *Kundu J.K.* The application of RT-PCR assay for the detection of Apple stem pitting virus and Apple stem grooving virus in four apple cultivars // Plant Protect. Sci. — 2002. — V. 38. — № 1. — P. 13–17.
15. *Kunugi Y., Asari S., Terai Y. et al.* Studies on the grapevine berry inner necrosis virus disease. 2. Transmission of grapevine berry inner necrosis virus by the grape erineun mite Colomerus vitis in Yamanashi // Bull. Yamanashi Fruit Tree Exp. Station. — 2000. — № 10. — P. 57–63.
16. *Murant A.F., Duncan G.H.* Heracleum latent virus (HLV) and heracleum virus 6 (HV6) // In: Report of the Scottish Crop Research Institute for 1984. — Edinburg, 1985. — P. 182–183.
17. *Nishijima T., Terai Y., Kunugi Y.* Studies on the grapevine berry inner necrosis virus disease. 1. Symptoms on vines, varietal susceptibility and natural spread // Bull. Yamanashi Fruit Tree Exp. Station. — 2000. — № 10. — P. 47–56.
18. *Oldfield G.N.* Mite transmission of plant viruses // Ann. Rev. Entomol. — 1970. — V. 15. — P. 343–380.
19. *Poke F.S.* Hop mosaic virus: complete nucleotide sequence and relationship to other carlaviruses // Arch. Virol. — 2008. — V. 153. — № 8. — P. 1615–1619.
20. *Raccah B., Fereres A.* Plant virus transmission by insects // In: Encyclopedia of Life Sciences (ELS). — Chichester: John Wiley & Sons, Ltd., 2009. — www.els.net doi:10.1038/npg.els.0000760.
21. *Rosciglione B., Castellano M.A.* Further evidence that mealybugs can transmit grapevine virus A (GVA) to herbaceous hosts // Phytopathol. Mediterranea. — 1985. — V. 24. — P. 186–188.
22. *Rubino L., Russo M., De Stradis A. et al.* Tepovirus, a novel genus in the family Betaflexiviridae // Arch. Virol. — 2012. — V. 157. — № 8. — P. 1629–1633.
23. *Salem N., Mansour A., Al-Musa A.* Viruses of pome fruit trees in Jordan // J. Plant Pathol. — 2005. — V. 87. — № 2. — P. 123–126.
24. *Vives M.C., Galipienso L., Navarro L. et al.* The nucleotide sequence and genomic organization of Citrus leaf blotch virus: candidate type species for a new virus genus // Virology. — 2001. — V. 287. — № 1. — P. 225–233.

1.2.2.4.3. Гаммафлексивирусы (*Gammaflexiviridae*)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Gammaflexiviridae названо от лат. *flexus* — изогнутый и третьей буквы греческого алфавита и включает единственный род *Mycoflexivirus* (от англ. MYCOvirus with FLEXuous virions — вирусы грибов с нитевидными вирионами).

Mycoflexivirus: вирус грибов серой гнили F (BotVF — *Botrytis* virus F) (прототипный).

Вирион представляет собой филаментозную нить с характерным размером 720 × 13 нм, сформированную вгРНК и ассоциированным с ней белком CP (рис. 1.2.46). Нуклеокапсид имеет спиральную симметрию. Структура генома (6827 н.о.) представлена на рис. 1.2.47. Протяжённости 5′- и 3′-UTR составляют 63 и 71 н.о. соответственно. После трансляции ORF1a (153 кДа) часть рибосом игнорируют стоп-кодон благодаря наличию шпильки в последовательности вгРНК и продолжают без сдвига рамки считывания транслировать более протяжённый полипептид (212 кДа), включающий RdRp-домен. CP (32 кДа) транслируется с 5′-проксимальной ORF2 [1–3].

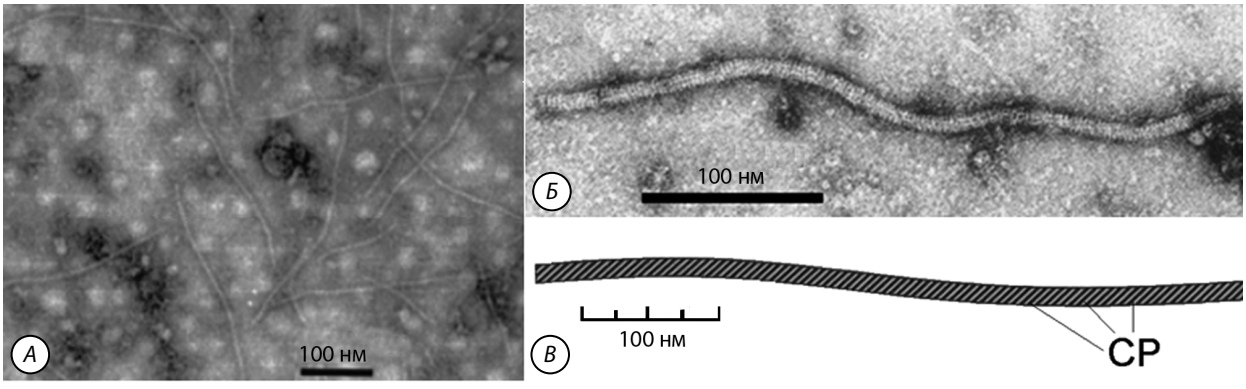


Рис. 1.2.46. Морфология вириона представителей *Gammaflexiviridae* [1, 2]:
А, Б — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов BotVF (*Mycoflexivirus*); *В* — расположение субъединиц вириона

Рис. 1.2.47. Схема экспрессии генома *Mycoflexivirus* [1–3] (подробно см. в тексте)

Хозяевами BotVF являются склеротиниевые грибы серой гнили *Botrytis cinerea* (*Ascomycota*, *Sclerotiniaceae*), причём этот вирус изолирован из того же штамма грибов, что и BotVX (*Alphaflexiviridae*, *Botrexvirus*), [2] — см. табл. 1.2.14.

Филогенетическое родство BotVF с другими представителями отряда *Tymovirales* позволяет предполагать, что предки этого вируса являлись классическими вирусами растений, которые адаптировались к паразитирующим на растениях *Botrytis cinerea*, проникнув в них через гифы и потеряв утратившие актуальность транспортные белки [1].

Литература

1. *Adams M.J., Kreuze J.F., Person M.N.* Family Gammaflexiviridae // In.: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 942–943.
2. *Howitt R.L., Beever R.E., Pearson M.N. et al.* Genome characterization of Botrytis virus F, a flexuous rod-shaped mycovirus resembling plant «potex-like» viruses // J. Gen. Virol. — 2001. — V. 82. — Pt. 1. — P. 67–78.
3. *Martelli G., Adams M.J., Kreuze J.F. et al.* Family Flexiviridae: a case study in virion and genome plasticity // Ann. Rev. Phytopathol. — 2007. — V. 45. — P. 73–100.

1.2.2.4.4. Тимовирусы (*Tymoviridae*)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от названия прототипного рода. Всего в состав *Tymoviridae* входят 3 рода: *Maculavirus* (от лат. *macula* — пятно), *Marafivirus* (от англ. MAize RAyado FIno virus — названия[106] прототипного вируса), *Tymovirus* (от англ. Turnip Yellow MOsaic virus — названия прототипного вируса).

Maculavirus: вирус пятнистости винограда (GFkV — grapevine fleck virus) (прототипный); вирус пятнистости инжира (FFkaV — fig fleck-associated virus); вирус мозаики пуансеттии (PnMV — *Poinsettia* mosaic virus).

Marafivirus: вирус полосчатой мозаики кукурузы (MRFV — maize rayado fino virus) (прототипный); вирус травлёных линий свинороя (BELV — Bermuda grass etched-line virus); вирус ежевики S (BlVS — blackberry virus S); вирус внезапного увядания цитрусовых (CSDaV — citrus sudden death-associated virus); вирус звёздчатой мозаики винограда (GAMaV — grapevine asteroid mosaic-associated virus); вирус блуждания прожилок скального винограда (GRVFV — grapevine rupestris vein feathering virus); вирус сиры 1-го типа (GSyV-1 — grapevine Syrah virus-1)[107]; вирус голубой карликовости ячменя (OBDV — oat blue dwarf virus); латентный вирус оливы 3 (OLV3 — olive latent virus 3).

Tymovirus: вирус жёлтой мозаики турнепса (TYMV — turnip yellow mosaic virus) (прототипный); андский латентный вирус картофеля (APLV — Andean potato latent virus); вирус желтизны прожилок анагириса (AVYV — *Anagyris* vein yellowing virus); вирус крапчатости белладонны (BeMV — belladonna mottle virus); вирус жёлтых прожилок калопогониума (CalYVV — *Calopogonium* yellow vein virus); вирус жёлтой мозаики тепинского перца (ChiYMV — chiltepin yellow mosaic virus); вирус мозаики чайота (ChMV — chayote mosaic virus); вирус жёлтой мозаики какао (CYMV — cacao yellow mosaic virus); вирус жёлтых прожилок клитории (CYVV — *Clytoria* yellow vein virus); вирус жёлтой крапчатости десмодиума (DYMoV — *Desmodium* yellow mottle virus); вирус крапчатости сладко-горького паслёна (DuMV — dulcamara mottle virus); вирус мозаики баклажана (EMV — eggplant mosaic virus); латентный вирус желтушника (ErLV — erysimum latent virus); вирус жёлтой мозаики кеннедии

[106] В названии вируса использованы испанские слова: rayado (полоски) и fino (крапинки).

[107] GSyV-1 синонимичен вирусу сиры (сорт винограда) Q (GSyVQ — grapevine Syrah Q).

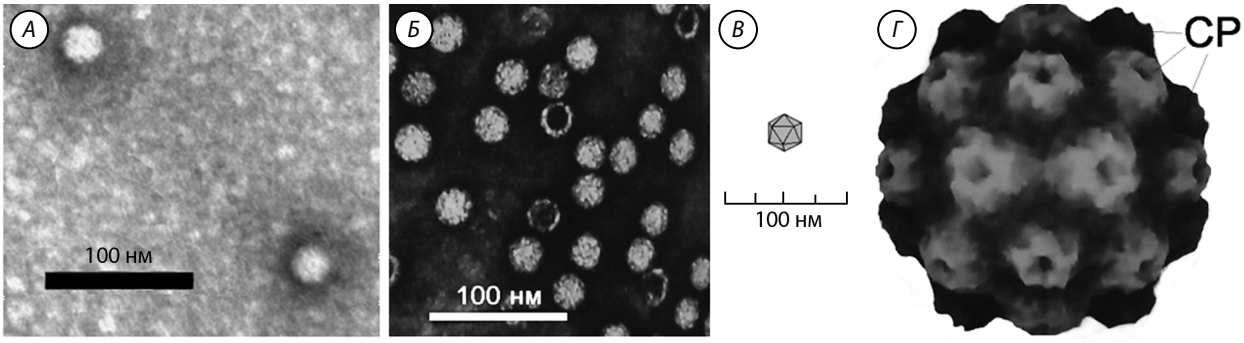


Рис. 1.2.48. Морфология вириона представителей *Tymoviridae* [2, 3, 5]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов CSDaV (*Marafivirus*); *Б* — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов BeMV (*Tymovirus*); *В* — схематическое изображение вириона; *Г* — восстановленное по атомным координатам изображение вириона TYMV (*Tymovirus*)

(KYMV — *Kennedya* yellow mosaic virus); вирус крапчатой мозаики дыни — (MRMV — melon rugose mosaic virus); вирус округлого некроза немезии (NeRNV — *Nemesia* ring necrosis virus); вирус мозаики окры (OkMV — okra mosaic virus); вирус жёлтой мозаики стальника (OYMV — *Ononis* yellow mosaic virus); вирус окаймления жилок петунии (PetVBV — petunia vein banding virus); вирус жёлтой мозаики арахиса (PeYMV — peanut yellow mosaic virus); вирус жёлтой мозаики маракуйи (PFYMV — passion fruit yellow mosaic virus); вирус крапчатости физалиса (PhyMV — *Physalis* mottle virus); вирус крапчатости подорожника (PlMV — *Plantago* mottle virus); вирус крапчатости норичника (SrMV — *Scrophularia* mottle virus); вирус некротической мозаики бамбарского земляного ореха (VNMV — voandzeia necrotic mosaic virus)[108].

Морфология вириона представителей *Tymoviridae* представлена на рис. 1.2.48. Безоболочечный изометрический вирион имеет на ЭМ-фотографиях округлый контур диаметром 30 нм. Капсид состоит из единственного белка CP (20–25 кДа), который формирует 20 гексамеров (например, $B_1C_6B_{12}C_{11}B_{10}C_2$ или $C_1B_5C_9B_8C_7B_6$ на рис. 1.2.48) и 12 пентаметров (например, $A_1A_2A_3A_4A_5$) в составе икосаэдра (T = 3). При ультрацентрифугировании вирусов сем. *Tymoviridae* выделяются две фракции: T и B ($s_{20,w}$ = 42–55 S и 109–125 S; плавучая плотность в ρ_{CsCl} = 1,26–1,28 и 1,40–1,46 г/см^3 соответственно). Фракция T содержит дефектные вирусные частицы с сгмРНК; фракция B — инфекционные частицы [2, 3].

Структура генома (6,0–7,5 тыс. н.о.) представлена на рис. 1.2.49 и в табл. 1.2.17. Характерной особенностью *Tymoviridae* является повышенное содержание цитидина (32–50%) в составе вгРНК. У представителей рода *Tymovirus* 3′-конец не полиаденилирован, как у других представителей *Tymovirales*, а подобен 3′-концу тРНК, связывающей валин. Расположенная на 3′-конце ORF1 *Marafivirus* и *Tymovirus* короткая (16 н.о.) последовательность, названная «марафибокс» и «тимобокс» соответственно, выполняет функцию TP у *Torovirus* и *Roniviridae* (см. пар. 1.2.2.2.3). Марафивирусы имеют два варианта CP, обозначаемые как CP′ и CP: первый (23–25 кДа) кодируется С-концевым фрагментом репликазного гена (ORF1), а второй (21 кДа) — ORF3 с синтезом сгмРНК (см. рис. 1.2.49, *Б*) [1, 3, 4, 6, 7].

Вирусы родов *Maculavirus* и *Tymovirus* поражают только двудольные цветковые растения, а *Marafivirus* — и двудольные (6/9 ≈ 66,7%), и однодольные (3/9 ≈ 33,3%) растения [3]. Вирусы сем. *Tymoviridae* обладают узкой видовой специфичностью по отношению к хозяевам. Все вирусы этого семейства передаются контактным путём. DuMV, GFkV, TYMV рас-

[108] VNMV включает в качестве подвида ранее самостоятельный вирус мозаики колючеплодника (WCMV — wild cucumber mosaic virus).

Таблица 1.2.17

Молекулярно-генетическая характеристика родов *Tymoviridae* [1, 3, 4, 6, 7]

Род	Структура генома								
	длина, тыс. н.о.	UTR, н.о.		Число ORF	характерная масса полипротеина, кДа				схема экспрессии генома
		5'-	3'-		ORF1	ORF2	ORF3	ORF4	
Maculavirus	6,7–7,5	60–290	35–140	4	200–230	24	31	16	рис. 1.2.49, *А*
Marafirus	6,3–6,8	90–120	110–200	3	220–228	43	21	–	рис. 1.2.49, *Б*
Tymovirus	6,0–6,7	80–100	90–120	3	206	50–80	20	–	рис. 1.2.49, *В*

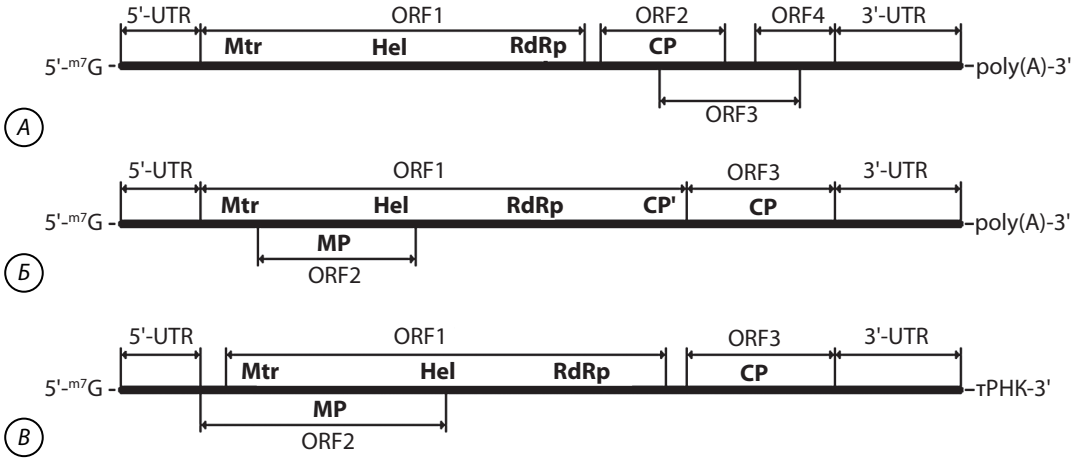


Рис. 1.2.49. Схема экспрессии генома *Tymoviridae* [1, 3, 4, 6, 7] (подробно см. в тексте):
А — Maculavirus; Б — Marafirus; В — Tymovirus

пространяются через семена. Переносчиками вирусов рода *Tymovirus* являются жуки-листоеды (*Coleoptera*, *Chrysomelidae*) и долгоносики (*Coleoptera*, *Curculionidae*); MRFV — цикадки рода *Dalbulus* (*Hemiptera*, *Cicadellidae*); OBDV — цикадки рода *Macrosteles*; BELV — цикадки рода *Aconurella*.

Вирусы рода *Maculavirus* и *Marafivirus* поражают клетки флоэмы, в которых происходит формирование мультивезикулярных телец включения, содержащих видоизменённые митохондрии; *Tymovirus* — пантропны и формируют в инфицированных клетках везикулы по периферии митохондрий и хлоропластов, вызывая у последних характерное набухание и слипание, а лишённые вгРНК агломераты CP могут обнаруживаться в ядре [2, 3, 6].

Вирусы сем. *Tymoviridae* распространены в мире повсеместно, где произрастают их характерные хозяева.

Литература

1. *Alabdullah A., Minafra A., Elbeaino T. et al.* Complete nucleotide sequence and genome organization of Olive latent virus 3, a new putative member of the family Tymoviridae // Virus Res. — 2010. — V. 152. — № 1–2. — P. 10–18.
2. *Canady M.A., Larson S.B., Day J. et al.* Crystal structure of turnip yellow mosaic virus // Nat. Struct. Biol. — 1996. — V. 3. — № 9. — P. 771–781.
3. *Dreher T.W., Edwards M.C., Gibbs A.J. et al.* Family Tymoviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds.: A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 944–952.
4. *Elbeaino T., Digiaro M., Martelli G.P.* Complete sequence of Fig fleck-associated virus, a novel member of the family Tymoviridae // Virus Res. — 2011. — V. 161. — № 2. — P. 198–202.
5. *Maccheroni W., Alegria M.C., Greggio C.C. et al.* Identification and genomic characterization of a new virus (Tymoviridae family) associated with citrus sudden death disease // J. Virol. — 2005. — V. 79. — № 5. — P. 3028–3037.

6. *Okano Y., Maejima K., Shiraishi T. et al.* Genetic heterogeneity found in the replicase gene of poinsettia mosaic virus isolates // Arch. Virol. — 2010. — V. 155. — № 8. — P. 1367–1370.
7. *Sabanadzovic S., Ghanem-Sabanadzovic N.A., Saldarelli P. et al.* Complete nucleotide sequence and genome organization of Grapevine fleck virus // J. Gen. Virol. — 2001. — V. 82. — Pt. 8. — P. 2009–2015.

1.2.2.5. РНК-содержащие вирусы, не классифицированные до уровня отряда

1.2.2.5.1. Аренавирусы (*Arenaviridae*)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от лат. *arena* — песок, поскольку на ЭМ-фотографиях входящие в состав вириона клеточные рибосомы выглядят крупными гранулами. Это семейство состоит из единственного рода ***Arenavirus*** [2, 16, 19, 20]: вирус лимфоцитарного хориоменингита (ЛХМ) (LCMV — lymphocytic choriomeningitis virus) (прототипный); Алпахуайо (ALLV — Allpahuayo virus); Амапари (AMAV — Amapari virus); Бэа-Каньон (BCNV — Bear Canyon virus); Чапаре (CHAV — Chapare virus); Купикси (CPXV — Cupixi virus); Флексал (FLEV — Flexal virus); Гуанарито (GTOV — Guanarito virus); вирус болезни телец включений (IBDV — inclusion body disease virus); Иппай (IPPYV — Ippy virus); Хунин (JUNV — Junin virus); Ласса (LASV — Lassa virus); Латино (LATV — Latino virus); Луйо (LUJV — Lujo virus); Мачупо (MACV — Machupo virus); Мобала (MOBV — Mobala virus); Мопейа (MOPV — Mopeia virus); Оливерос (OLVV — Oliveros virus); Парана (PARV — Parana virus); Пичинде (PICV — Pichinde virus); Пиритал (PIRV — Pirital virus); Сабиа (SABV — Sabia virus); Такарибе (TCRV — Tacaribe virus); Тамиами (TAMV — Tamiami virus); Аройо (WWAV — Whitewater Arroyo virus).

Оболочечный вирион аренавирусов имеет сферическую плейоморфную форму (рис. 1.2.50) с вариацией размеров в широких пределах (50–300 нм; в среднем 110–130 нм); ρ_{CsCl} = 1,19–1,20 г/см^3; ρ_{Sac} = 1,17–1,18 г/см^3; $s_{20,w}$ = 325–500 S. Оболочка содержит булавовидные «шипики», образованные тетрамерами поверхностных гликопротеинов GP1 (прежнее название G1) и GP2 (G2) массой 34–44 кДа. Вирион быстро теряет инфекционность при тепловой обработке выше 56 °С, в кислой среде ниже pH 5,5 и в щелочной выше pH 8,5. В состав вириона входят также нуклеокапсидный белок NP (63 кДа) и белок ZP (10–14 кДа), связанные с геномной РНК, LP (200 кДа; вирусная РНК-полимераза), и рибосомы клеточного происхождения.

Геном представлен двумя сегментами амбиполярных оцРНК: L ($7{,}5 \times 10^3$ н.о.) и S ($3{,}5 \times 10^3$ н.о.). Концы фрагментов вгРНК име-

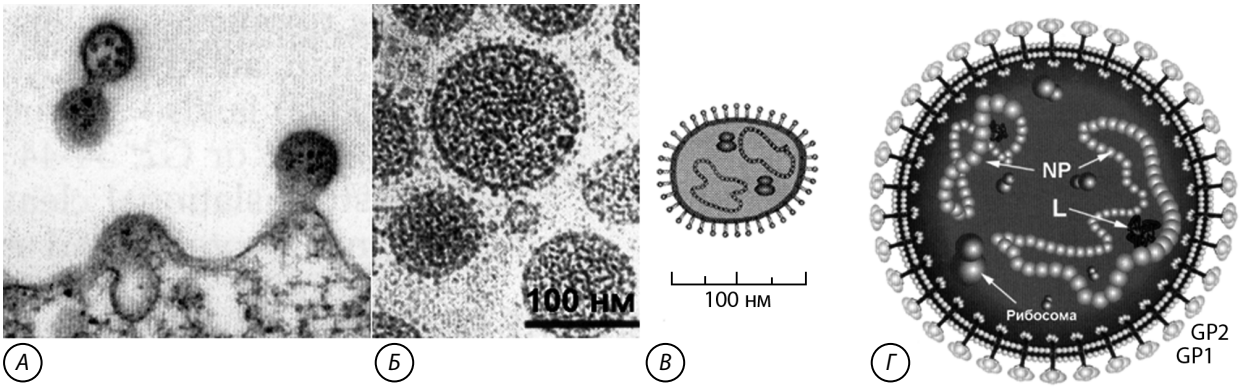


Рис. 1.2.50. Морфология вириона представителей *Arenaviridae* [8]:

А — ЭМ-фотография (криотехнология) почкования дочерних вирионов LCMV; *Б* — ЭМ-фотография (криотехнология) сконцентрированных вирионов LCMV; *В* — схематическое изображение вириона; *Г* — расположение субъединиц вириона (подробно см. в тексте)

ют консервативные последовательности и комплементарны друг другу, поэтому принимают форму нековалентно замкнутых колец.

Проникновение аренавирусов в клетку-мишень происходит путём рецепторного эндоцитоза. Имеются данные о том, что клеточными рецепторами для аренавирусов является альфадистрогликан (α-DG) [15, 18]. Процесс репликации вируса протекает в цитоплазме инфицированной клетки. Сначала вирусная полимераза LP синтезирует мРНК для LP и NP, используя в качестве матрицы 3′-концы L- и S-сегментов вирусного генома. Затем синтезируются копии РНК, комплементарные геномным фрагментам (кгРНК). 3′-конец кгРНК L-сегмента используется в качестве матрицы для синтеза ZP, а 3′-конец кгРНК S-сегмента — для синтеза мРНК белка GPC (75–76 кДа), который подвергается посттрансляционному расщеплению до GP1 и GP2. Все мРНК аренавирусов имеют кэп на 5′-конце, но 3′-конец не полиаденилирован. Нуклеокапсид приобретает липидную оболочку при почковании [4, 9, 11, 16].

Аренавирусы Старого (IPPYV, LASV, LCMV, LUJV, MOBV, MOPV) и Нового Света принадлежат различным филогенетическим группам, при этом последние чётко дифференцируются на три группы: A (ALLV, BCNV, FLEV, PARV, PICV, PIRV, TAMV, WWAV), B (AMAV, CPXV, GTOV, JUNV, MACV, SABV, TCRV) и C (LATV, OLVV) (рис. 1.2.51) [5, 7, 9, 21].

Резервуаром аренавирусов являются грызуны (*Rodentia*). Вирус лимфоцитарного хориоменингита (ЛХМ; lymphocytic choriomeningitis virus — LCMV) связан с родом *Mus*, африканские вирусы — с родами *Mastomys* и *Praomys* подсем. *Murinae*, американские — с родами *Calomys*, *Neacomys*, *Neotoma*, *Oryzomys*, *Sigmodon* подсем. *Sigmodontinae*. Имеются данные о циркуляции вируса Такарибе среди летучих мышей. Большинство аренавирусов вызывает персистирующую, часто бессимптомную инфекцию у грызунов, которая, однако, сопровождается хронической вирусемией. У грызунов имеется вертикальная и горизонтальная передача вирусов (трансовариально, при рождении, через молоко, слюну и мочу, капельно-воздушным путём). Люди заражаются при контакте с грызунами, а также капельно-воздушным путём. У людей развиваются тяжёлые заболевания (вплоть до летальных исходов) и включают такие симптомокомплексы, как диарея, миалгия, артралгия, конъюнктивит, поражение ЦНС, геморрагический синдром. Вирус Ласса вызы-

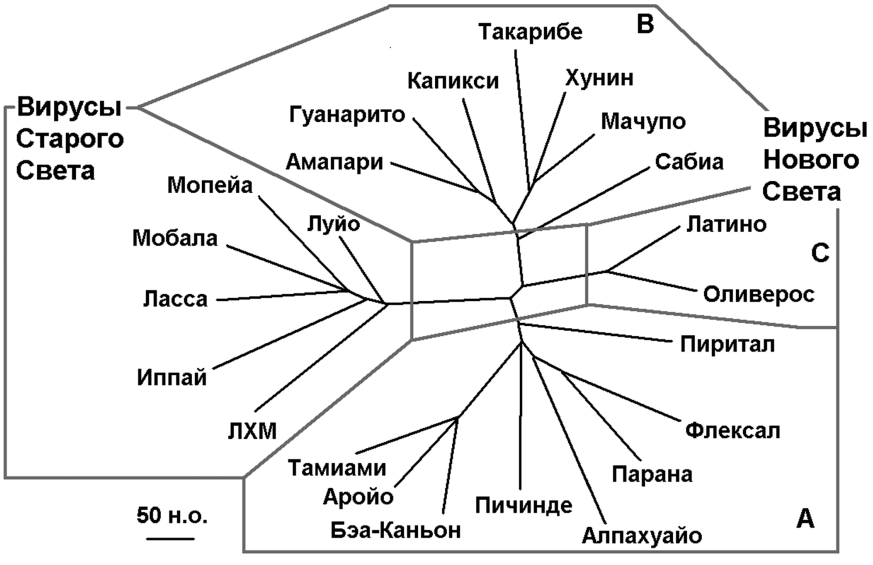


Рис. 1.2.51. Филогенетические отношения между представителями сем. *Arenaviridae* на основании нуклеотидных последовательностей гена NP [5, 7–9, 21]

вает обширные эпидемии в Западной Африке, Луйо — в Центральной и Южной Африке. Вирус Хунин представляет серьёзную опасность для сельскохозяйственных рабочих Аргентины. Вирусы Мачупо и Чапаре являются этиологическими агентами локальных эпидемических вспышек в Боливии, вирусы Гуанарито и Пиритал — в Венесуэле. Вирус Сабиа был изолирован от умерших больных в Бразилии. Описаны внутрибольничные и импортированные случаи аренавирусных инфекций [1, 3, 6, 8, 10, 12–14].

R.M. Taylor и соавт. (1966) изолировали вирус Кваранфил (QRNV) из аргасовых клещей (*Acari*: *Parasitiformes, Argasidae*) в Северной Африке. F.J. Austin (1978), изолировав вирус Атолл Джонстон (JAV) из аргазид *Ornithodoros capensis*, собранных в колониях бакланов у побережья Новой Зеландии, показал его принадлежность к серогруппе Кваранфил. Первоначально по данным ЭМ вирус отнесли к сем. *Arenaviridae* [22]. Однако в настоящее время эти вирусы отнесены к неклассифицированным вирусам сем. *Orthomyxoviridae*.

M.D. Stenglein и соавт. (2012) на основе молекулярно-генетического анализа материала от больных животных предположили, что болезнь телец включений этиологически связана с аренавирусом IBDV. Это заболевание вызывает у питонов (*Squamata*, *Pythonidae*) и удавов (*Squamata*, *Boidae*) появление крупных эозинофильных телец включений в клетках эпителия, эпидермиса и нервной ткани, что клинически выражается в развитии тремора головы, непроизвольного срыгивания пищи, развитии стоматита, дезориентации и кручения. У некоторых больных животных развивается вторичная пневмония. Летальность среди змей приближается к 100%. Болезнь телец включений часто развивается в зоопарках у свежеотловленных змей и потому относится к карантинным заболеваниям [17].

Литература

1. *Борисевич И.В., Маркин В.А., Фирсова И.В. и др.* Эпидемиология, профилактика, клиника и лечение геморрагических лихорадок (Марбург, Эбола, Ласса и боливийской) // Вопр. вирусол. — 2006. — Т. 51. — № 5. — С. 8–16.
2. *Austin F.J.* Johnston Atoll virus (Quaranfil group) from Ornithodoros capensis (Ixodoidea: Argasidae) infesting a gannet colony in New Zealand // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1978. — V. 27. — P. 1045–1048.
3. *Bowen M.D., Peters C.J., Nichol S.T.* Phylogenetic analysis of the Arenaviridae: patterns of virus evolution and evidence for cospeciation between arenaviruses and their rodent hosts // Mol. Phylogenet. Evol. — 1997. — V. 8. — № 3. — P. 301–316.
4. *Burri D.J., Pasqual G., Rochat C. et al.* Molecular characterization of the processing of arenavirus envelope glycoprotein precursors by subtilisin kexin isozyme-1/site-1 protease // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 9. — P. 4935–4946.
5. *Cajimat M.N., Fulhorst C.F.* Phylogeny of the Venezuelan arenaviruses // Virus Res. — 2004. — V. 102. — № 2. — P. 199–206.
6. *Cogswell-Hawkinson A., Bowen R., James S. et al.* Tacaribe virus causes fatal infection of an ostensible reservoir host, the Jamaican fruit bat // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 10. — P. 5791–5799.
7. *Emonet S., Lemasson J.J., Gonzalez J.P. et al.* Phylogeny and evolution of old world arenaviruses // Virology. — 2006. — V. 350. — № 2. — P. 251–257.
8. *Fisher-Hoch S.P., Tomori O., Nasidi A. et al.* Review of cases of nosocomial Lassa fever in Nigeria: the high price of poor medical practice // BMJ. — 1995. — V. 311. — № 7009. — P. 857–859.
9. *Jay M.T., Glaser C., Fulhorst C.F.* The arenaviruses // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 2005. — V. 227. — № 6. — P. 904–915.
10. *Jeffs B.* A clinical guide to viral haemorrhagic fevers: Ebola, Marburg and Lassa // Trop. Doct. — 2006. — V. 36. — № 1. — P. 1–4.
11. *Kranzusch P.J., Whelan S.P.* Arenavirus Z protein controls viral RNA synthesis by locking a polymerase-promoter complex // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2011. — V. 108. — № 49. — P. 19743–19748.
12. *Macher A.M., Wolfe M.S.* Historical Lassa fever reports and 30-year clinical update // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 5. — P. 835–837.
13. *Milazzo M.L., Cajimat M.N., Duno G. et al.* Transmission of Guanarito and Pirital viruses among wild rodents, Venezuela // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 12. — P. 2209–2215.
14. *Price J.L.* Serological evidence of infection of Tacaribe virus and arboviruses in Trinidadian bats // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1978. — V. 27. — Pt. 1. — P. 162–167.
15. *Reignier T., Oldenburg J., Noble B. et al.* Receptor use by pathogenic arenaviruses // Virology. — 2006. — V. 353. — № 1. — P. 111–120.
16. *Salvato M.S., Clegg J.C.S., Buchmeier M.J. et al.* Family Arenaviridae // In: Virus Taxonomy. Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011.

17. *Schumacher J., Jacobson E.R., Homer B.L. et al.* Inclusion body disease in boid snakes // J. Zoo Wildlife Med. — 1994. — V. 25. — № 4. — P. 511–524.
18. *Shimojima M., Ströher U., Ebihara H. et al.* Identification of cell surface molecules involved in dystroglycan-independent Lassa virus cell entry // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 4. — P. 2067–2078.
19. *Stenglein M.D., Sanders C., Kistler A.L. et al.* Identification, characterization, and in vitro culture of highly divergent arenaviruses from boa constrictors and annulated tree boas: candidate etiological agents for snake inclusion body disease // MBio. — 2012. — V. 3. — № 4. — P. e00180–12.
20. *Taylor R.M., Hurlbut H.S., Work T.H. et al.* Arboviruses isolated from Argas ticks in Egypt: Quaranfil, Chenuda, and Nyamanini // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 1966. — V. 15. — № 1. — P. 76–86.
21. *Vieth S., Torda A.E., Asper M. et al.* Sequence analysis of L RNA of Lassa virus // Virology. — 2004. — V. 318. — № 1. — P. 153–168.
22. *Zeller H.G., Karabatsos N., Calisher C.H. et al.* Electron microscopic and antigenic studies of uncharacterized viruses. I. Evidence suggesting the placement of viruses in families Arenaviridae, Paramyxoviridae, or Poxviridae, determined the morphology of Araguari virus was «arenavirus-like» // Arch. Virol. — 1989. — V. 108. — P. 191–209.

1.2.2.5.2. Астровирусы (*Astroviridae*)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от греч. ἄστρον — звезда, которую напоминают вирионы на ЭМ-фотографиях (рис. 1.2.52). Это семейство включает 2 рода: *Avastrovirus* (от лат. *avis* — птица) и *Mamastrovirus* (от лат. *mamma* — молочная железа). В настоящее время названия представителей *Astroviridae* унифицированы. В таблице 1.2.18 представлены соответствия между современными и прежними их названиями.

Оба рода *Astroviridae* дополнительно дифференцируются на два генотипа: Avastravirus-I включает AAstV-{1, 2}; Avastravirus-II — AAstV-3; Mavastrovirus-I — MAstV-{1..8}; Mavastrovirus-I — MAstV-{9..19} [1].

Вирионы астровирусов сферической формы (28–30 нм; в клеточных культурах — до 40 нм) лишены оболочки и у них наблюдаются звёздчатая, 5- или 6-лучевая поверхность нуклеокапсида на ЭМ-фотографиях (см. рис. 1.2.52). Нуклеокапсид имеет икосаэдрическую симметрию и состоит из трёх основных капсидных белков (25–26, 27–29 и 32–34 кДа). Масса вириона 8 МДа; ρ_{CsCl} = 1,36–1,39 г/см^3; $s_{20,w}$ = 160 S. Астровирусы устойчивы к кислым условиям среды (вплоть до pH 3,0); инактивируются при 50 °C за 1 ч, при 60 °C — за 5 мин; чувствительны к хлороформу и неионным детергентам.

Геном представлен оцРНК$^+$ (6,4–7,4 × 10^3 н.о.), фланкированная 5′-UTR (11–85 н.о.) и 3′-UTR (59–305 н.о.). 3′-конец полиаденилирован; к 5′-концу ковалентно присоединён белок VPg (13–15 кДа), который имеет значение для инфекционности вируса [4].

У астровирусов вгРНК$^+$ является инфекционной и после проникновения вириона в клетку-мишень служит в качестве мРНК для трансляции двух неструктурных белков: p1A (серин-

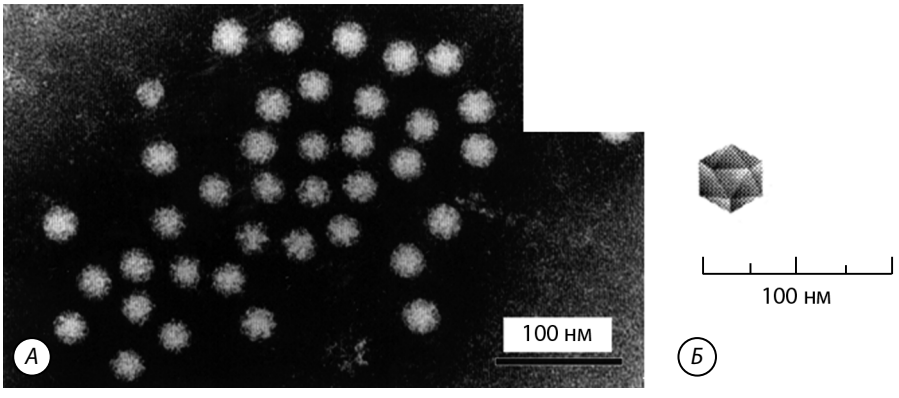


Рис. 1.2.52. Морфология вириона представителей *Asraviridae* [1, 10]:
А — электронно-микроскопическая фотография (негативное контрастирование) вирионов MAstV 1 в испражнениях;
Б — схематическое изображение вириона

Таблица 1.2.18

Современные унифицированные названия представителей сем. *Astroviridae* и соответствия их прежним названиям [1, 10]

Современное название	Прежнее название
Avastrovirus:	
авастровирус 1 (AAstV 1 — avastrovirus 1) (прототипный)	астровирус индюков 1 (TAstV 1 — turkey astrovirus 1) (прототипный)
авастровирус 2 (AAstV 2 — avastrovirus 2)	вирус нефрита птиц {1, 2} (ANV {1, 2} — avian nephritis virus {1, 2})
	астровирус кур {1, 2} (CAstV {1, 2} — chicken astrovirus {1, 2})
авастровирус 3 (AAstV 3 — avastrovirus 3)	астровирус индюков {2, 3} (TAstV {2, 3} — turkey astrovirus {2, 3})
	астровирус уток (DAstV — duck astrovirus)
Mamastrovirus:	
мамастровирус 1 (MAstV 1 — mamastrovirus 1) (прототипный)	астровирус человека {1..8} (HAstV {1..8} — human astrovirus {1..8}) (прототипный)
мамастровирус 2 (MAstV 2 — mamastrovirus 2)	астровирус кошек (FAstV — feline astrovirus)
мамастровирус 3 (MAstV 3 — mamastrovirus 3)	астровирус свиней (PAstV — porcine astrovirus)
мамастровирус 4 (MAstV 4 — mamastrovirus 4)	астровирус калифорнийских морских львов 2 (CaSLAst 2 — California sea lion astrovirus 2)
мамастровирус 5 (MAstV 5 — mamastrovirus 5)	астровирус собак (CAst — canine astrovirus)
мамастровирус 6 (MAstV 6 — mamastrovirus 6)	астровирус человека MLB1 (HAstV MLB1 — human astrovirus MLB1)
мамастровирус 7 (MAstV 7 — mamastrovirus 7)	астровирус дельфинов-афалин (BNDAst — bottle-nosed dolphin astrovirus)
мамастровирус 8 (MAstV 8 — mamastrovirus 8)	астровирус человека MLB2 (HAstV MLB2 — human astrovirus MLB2)
мамастровирус 9 (MAstV 9 — mamastrovirus 9)	астровирус человека VA1 (HAstV VA1 — human astrovirus VA1)
мамастровирус 10 (MAstV 10 — mamastrovirus 10)	астровирус норок (MAstV — mink astrovirus)
мамастровирус 11 (MAstV 11 — mamastrovirus 11)	астровирус калифорнийских морских львов 1 (CaSLAst 1 — California sea lion astrovirus 1)
мамастровирус 12 (MAstV 12 — mamastrovirus 12)	астровирус летучих мышей Tm/Guangxi/LD71/2007 (BAstVLD71 — bat astrovirus Tm/Guangxi/LD71/2007)
мамастровирус 13 (MAstV 13 — mamastrovirus 13)	астровирус овец 1 (OAstV 1 — ovine astrovirus 1)
мамастровирус 14 (MAstV 14 — mamastrovirus 14)	астровирус летучих мышей 1 AFCD57 (BAstV 1 AFCD57 — bat astrovirus 1 AFCD57)
мамастровирус 15 (MAstV 15 — mamastrovirus 15)	астровирус летучих мышей Tm/Guangxi/LD77/2007 (BAstVLD77 — bat astrovirus Tm/Guangxi/LD77/2007)
мамастровирус 16 (MAstV 16 — mamastrovirus 16)	астровирус летучих мышей 1 AFCD11 (BAstV 1 AFCD11 — bat astrovirus 1 AFCD11)
мамастровирус 17 (MAstV 17 — mamastrovirus 17)	астровирус летучих мышей Hp/Guangxi/LC03/2007 (BAstVLC03 — bat astrovirus Hp/Guangxi/LC03/2007)
мамастровирус 18 (MAstV 18 — mamastrovirus 18)	астровирус летучих мышей 1 AFCD337 (BAstV 1 AFCD337 — bat astrovirus 1 AFCD337)
мамастровирус 19 (MAstV 19 — mamastrovirus 19)	астровирус летучих мышей Tm/Guangxi/LD04/2007 (BAstVLD04 — bat astrovirus Tm/Guangxi/LD04/2007)

новой протеазы с ORF1a на 5′-конце вгРНК) и p1AB (с объединённой ORF1a и следующей за ней в 3′-направлении ORF1b). Вирусная RdRp является продуктом протеолитического расщепления p1AB. ORF1a и ORF1b перекрываются на 70 н.о., и трансляция второй из них происходит благодаря наличию на стыке RFS. Полипротеин p1A содержит сигнальный фрагмент ядерной локализации, однако значение этого явления для репродукции вируса не выяснено. Репликация генома астровирусов происходит путём синтеза комплементарной гРНК$^-$, служащей матрицей для синтеза, во-первых, дочерних вгРНК, а во-вторых, — для синтеза короткой сгмРНК$^+$, повторяющей 3′-конец вгРНК$^+$ и ORF2 для предшественника структурных белков (VP90). Последний протеолитически расщепляется до VP70, который включается в вирусную частицу. Созревание вирусной частицы и приобретение ею инфекционности требует дальнейшего расщепления VP70 до VP34, VP27 (содержит нейтрализующие детерминанты) и VP25 [1, 7, 8–10, 12].

Каждый вид астровирусов имеет ограниченный спектр хозяев: мамастровирусы циркулируют в популяциях млекопитающих, включая людей; авастровирусы — среди птиц, и, по-видимому, известный на сегодняшний день перечень видов, вовлечённых в циркуляцию *Astroviridae*, далеко не полон и будет расширяться [1, 10]. Астровирусы человека ассоциированы с 2–8% острых небактериальных гастроэнтеритов у детей (см. пар. 2.3.1.14), а также с эпидемическими вспышками гастроэнтерита у людей с ослабленным иммунитетом [1–3, 6]. У птиц астровирусы способны поражать не только кишечник, но и другие внутренние органы, в частности развивается тяжёлый гепатит с высокой смертностью. Авастровирусы могут стать причиной массовой гибели эмбрионов у кур и уток [1, 5, 10, 11].

Литература

1. *Bosch A., Guix S., Krigshna N.K. et al.* Family Astroviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 916–922.
2. *De Grazia S., Martella V., Chironna M. et al.* Nationwide surveillance study of human astrovirus infections in an Italian paediatric population // Epidemiol. Infect. — 2012. — V. 17. — P. 1–5.
3. *Ferreira M.S., Xavier M.P., Tinga A.C. et al.* Assessment of gastroenteric viruses frequency in a children's day care center in Rio De Janeiro, Brazil: a fifteen year study (1994–2008) // PLoS One. — 2012. — V. 7. — № 3. — P. e33754.
4. *Fuentes C., Bosch A., Pinto R.M. et al.* Identification of Human Astrovirus Genome-Linked Protein (VPg) Essential for Virus Infectivity // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 18. — P. 10070–10078.
5. *Herring A.J., Gray E.W., Snodgrass D.R.* Purification and characterization of ovine astrovirus // J. Gen. Virol. — 1981. — V. 53. — P. 47–55.
6. *Jeong H.S., Jeong A., Cheon D.S.* Epidemiology of astrovirus infection in children // Korean J. Pediatr. — 2012. — V. 55. — № 3. — P. 77–82.
7. *Jiang B., Monroe S.S., Koonin E.V. et al.* RNA sequence of astrovirus: distinctive genomic organization and a putative retrovirus-like ribosomal frameshifting signal that directs the viral replicase synthesis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — V. 90. — № 22. — P. 10539–10543.
8. *Marczinke B., Bloys A.J., Brown T.D. et al.* The human astrovirus RNA-dependent RNA polymerase coding region is expressed by ribosomal frameshifting // J. Virol. — 1994. — V. 68. — № 9. — P. 5588–5595.
9. *Mendez E., Fernandez-Luna T., Lopez S. et al.* Proteolytic processing of a serotype 8 human astrovirus ORF2 polyprotein // J. Virol. — 2002. — V. 76. — № 16. — P. 7996–8002.
10. *Monroe S.S., Carter M.J., Herrmann J. et al.* Family Astroviridae // In: Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / Eds. C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff, et al. — Elsevier Academic Press, 2005. — P. 859–864.
11. *Reuter G., Nemes C., Boros A. et al.* Astrovirus in wild boars (Sus scrofa) in Hungary // Arch. Virol. — 2012. — V. 157. — № 6. — P. 1143–1147.
12. *Willcocks M.M., Boxall A.S., Carter M.J.* Processing and intracellular location of human astrovirus non-structural proteins // J. Gen. Virol. — 1999. — V. 80. — Pt. 10. — P. 2607–2611.

1.2.2.5.3. Бирнавирусы (*Birnaviridae*)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от лат. префикса *bi* — двойной и англ. RNA (РНК), поскольку геном состоит из двух сегментов дцРНК. Семейство включает в себя 4 рода: *Aquabirnavirus* (от лат. *aqua* — вода, так как представители этого рода поражают водных животных); *Avibirnavirus*

(от лат. *avis* — птица, поскольку представители этого рода поражают птиц); *Blosnavirus* (от названия прототипного вируса — BLOtched SNAkehead virus); *Entomobirnavirus* (от греч. ἔντομον — насекомое, так как представители этого рода были изолированы от насекомых) [4].

Aquabirnavirus: вирус инфекционного панкреонекроза (IPNV — infectious pancreatic necrosis virus) (прототипный); морской бирнавирус AY-98 (MABV-AY-98 — marine birnavirus AY-98); морской бирнавирус H-1 (MABV-H-1 — marine birnavirus H-1); вирус двустворчатых моллюсков 2 (TV-2 — *Tellina tenuis* virus 2); вирус водянки желтохвостой лакедры (YTAV — yellowtail ascites virus). ***Avibirnavirus***: вирус инфекционной бурсальной болезни (болезни Гамборо) (IBDV — infectious bursal disease virus) (прототипный). ***Blosnavirus***: вирус пятнистости змееголовов (BSNV — blotched snakehead virus) (прототипный). ***Entomobirnavirus***: вирус дрозофил X (DXV — Drosophila X virus) (прототипный); вирус Эспирито-Санто (ESV — Espirito Santo virus).

Неклассифицированные вирусы сем. *Birnaviridae*: бирнавирус дрозофил (DBV — *Drosophila* birnavirus); бирнавирус коловраток (RBV — *Rotifera* birnavirus); вирус двустворчатых моллюсков 1 (TV-1 — *Tellina tenuis* virus 1).

Вирион бирнавирусов (65 нм) лишён липидной оболочки, имеет икосаэдрическую симметрию (T = 13) и формируется 260 пепломерами (≈ 4 нм выступающими над поверхностью), каждый из которых представляет собой тример белка VP2 (54 кДа; 417–442 а.о.). Белок VP3 (238–309 а.о.) в комплексе с вгРНК формирует нитевидный нуклеоид, который не имеет чёткой симметрии (рис. 1.2.53). Другой структурный белок VP1 (94 кДа; 844–1045 а.о.) является RdRp и присутствует в вирионе как в свободной форме, так и в форме VPg — ковалентной связи с 5′-концами вирусной РНК. VP1 обладает дополнительной 5′-кэпирующей и гуанидинтрансферазной активностью, поэтому может присутствовать в гуанидилированной (VP1pG) и дважды гуанидилированной (VP1pGpG) формах. Масса вириона 55 МДа; ρ_{CsCl} = 1,33 г/см^3 (1,30 г/см^3 для дефектных вирусных частиц); $s_{20,w}$ = 435 S. Бирнавирусы стабильны в диапазоне pH 3,0–9,0; сравнительно устойчивы к нагреванию (инактивируются при 60 °C за 1 ч), действию неионных детергентов (1% SDS; pH 7,5; 20 °C за 30 мин) и УФ-облучению (до нескольких часов) [4, 8, 11, 16, 17].

Геном бирнавирусов представлен двумя полностью комплементарными фрагментами дцРНК: A (3,1–3,6 тыс. н.о.) и B (2,8–3,3 тыс. н.о.). Примерно 10% вирионов содержит более одного полного генома. Содержание G-C-пар составляет 53–58% (исключения: RBV и DXV — 44–47%). РНК$^+$-цепи 5′-кэпированы ковалентно связанным с ними белком VPg (VP1) (844–1045 а.о.), который одновременно является и полимеразой. Полиаденилирование 3′-концов отсутствует. Первые 30 н.о. 5′-UTR (100–120 н.о.) РНК$^+$-цепи в инвертированном виде встречаются в проксимальной области 3′-UTR (60–150 н.о.) и содержат CRE.

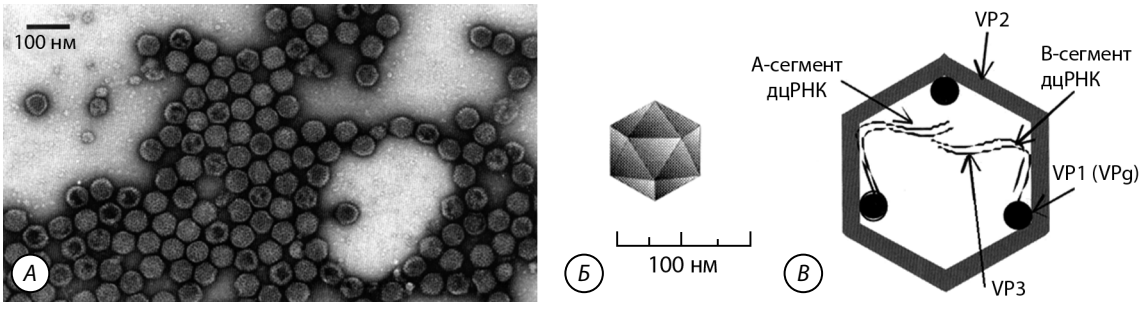


Рис. 1.2.53. Морфология вириона представителей *Birnaviridae* [4, 11, 15, 16]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) IBDV (*Avibirnavirus*); *Б* — схематическое изображение вириона; *В* — расположение субъединиц вириона (подробно см. в тексте)

Проникновение бирнавирусов в клетку-мишень происходит путём рецепторного эндоцитоза. Для IBDV в качестве клеточного рецептора выступают белок теплового шока 90 (hsp90) и $\alpha_4\beta_2$-интегрин [14]. Репликация протекает в цитоплазме инфицированной клетки. Вирусная RdRp (VP1) транскрибирует сначала РНК$^-$-цепи, которые сначала служат мРНК вирусных белков, а позднее используются как матрицы для синтеза комплементарных цепей дочерних вирусных геномов. Причём мРНК лишены полиаденилирования на 3′-конце, но приобретают VPg (VP1)-кэп на 5′-конце. Сегмент A имеет две открытые рамки считывания: ORF2, которая кодирует протяжённый полипротеин (105–120 кДа), и находящаяся внутри ORF2 (DXV, BSNV, TV-1) или перекрывающаяся с ней (IPNV, IBDV, DBV) ORF1, кодирующая белок VP5 (17–27 кДа). Белок VP5 неструктурный и не является необходимым для репликации вируса. Полипептид 105–120 кДа (VP2–VP4–VP3) протеолитически расщепляется на структурные белки preVP2 (который расщепляется далее до VP2), VP3 и неструктурный VP4 (29 кДа). Последний является протеазой, которая осуществляет саморасщепление на 4 коротких (7–50 а.о.) группоспецифических антигена. Ассоциаты VP4 в форме тубулярных структур могут накапливаться в цитоплазме и ядре инфицированных клеток. Сегмент B имеет единственную открытую рамку считывания, которая кодирует белок VP1 (VPg) [1, 4, 6, 9, 10, 12, 15, 16].

Вирусы рода *Aquabirnavirus* распространены повсеместно, распространяясь горизонтальным и вертикальным путями в популяциях речных и морских рыб, а также двустворчатых моллюсков. IPNV вызывает обширные эпизоотии с высокой смертностью среди лососёвых рыб (*Salmonidae*) из родов настоящие лососи (*Salmo*), тихоокеанские лососи (*Oncorhynchus*) и гольцы (*Salvelinus*), приводя у них к некротическим поражениям поджелудочной железы (хотя вирус обнаруживается также в кишечнике, печени, гонадах, мозге без патологических изменений этих органов); переболевшие рыбы становятся долговременными бессимптомными вирусоносителями [13]. У японского речного угря (*Anguilla japonica*) описан IPTV-ассоциированный нефрит; у желтохвостой лакедры (*Seriola quinqueradiata*) — скопление асцита в брюшной полости (т.н. «водянку») и геморрагии в тканях головного мозга; у атлантической менхаден (*Brevoortia tyrannus*) — заболевание под названием «вертячка» [4].

Вирусы рода *Avibirnavirus* поражают птиц. Повсеместно распространённый IBDV передаётся горизонтальным путём в популяциях кур и индюков (хотя известны изоляции этого вируса от других сельскохозяйственных птиц, включая уток). Инфекция IBDV сопровождается поражением тканей бурсы (фабрициевой сумки) — специфического иммунного органа птиц, — в результате чего у них развивается тяжёлая B-лимфоцитопения с истощением комплемента и нарушениями свёртываемости крови, приводящая к высокой смертности среди молодых особей 3–10-недельного возраста [4, 5, 9]. У IBDV обнаружены два серотипа: IBDV-1 патогенен для цыплят, IBDV-2 — апатогенен [7].

Вирусы рода *Blosnavirus* поражают рыб и двустворчатых моллюсков. BSNV был изолирован от пресноводных рыб — лесных змееголовов (*Channa lucius*), — обитающих в Юго-Восточной Азии [4].

Вирусы рода *Entomobirnavirus* поражают насекомых. Естественным резервуаром DXV являются плодовые мушки *Drosophila melanogaster*, которые приобретают в результате инфекции повышённую чувствительность к CO_2. DXV был изолирован также от кровососущих мокрецов рода *Culicoides* [2, 4]. ESV ученые обнаружили как контаминант культуры клеток комаров C6/36. ESV не обладает способностью к репродукции в линиях клеток млекопитающих [15].

Неклассифицированный бирнавирус RBV был изолирован из коловраток (*Brachionus plicatilis*) [3].

Литература

1. *Barrera-Mejia M., Martinez S., Ortega C. et al.* Genotyping of infectious pancreatic necrosis virus isolates from Mexico state // J. Aquat. Anim. Health. — 2011. — V. 23. — № 4. — P. 200–206.
2. *Chung H.K., Kordyban S., Cameron L. et al.* Sequence analysis of the bicistronic Drosophila X virus genome

segment A and its encoded polypeptides // Virology. — 1996. — V. 225. — № 2. — P. 359–368.
3. *Comps M., Mari J., Poisson F. et al.* Biophysical and biochemical properties of an unusual birnavirus pathogenic for rotifers // J. Gen. Virol. — 1991. — V. 72. — Pt 6. — P. 1229–1236.
4. *Delmas B., Mindt E., Vakharia V.N. et al.* Family Birnaviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 499–507.
5. *Hon C.C., Lam T.Y., Drummond A. et al.* Phylogenetic analysis reveals a correlation between the expansion of very virulent infectious bursal disease virus and reassortment of its genome segment B // J. Virol. — 2006. — V. 80. — № 17. — P. 8503–8509.
6. *Jackwood D.J., Crossley B.M., Stoute S.T. et al.* Diversity of genome segment B from infectious bursal disease viruses in the United States // Avian Dis. — 2012. — V. 56. — № 1. — P. 165–172.
7. *Jackwood D.J., Sommer-Wagner S.E., Crossley B.M. et al.* Identification and pathogenicity of a natural reassortant between a very virulent serotype 1 infectious bursal disease virus (IBDV) and a serotype 2 IBDV // Virology. — 2011. — V. 420. — № 2. — P. 98–105.
8. *Kitamura S., Kamata S., Nakano S. et al.* Solar UV radiation does not inactivate marine birnavirus in coastal seawater // Dis. Aquat. Organ. — 2004. — V. 58. — № 2–3. — P. 251–254.
9. *Luque D., Rivas G., Alfonso C. et al.* Infectious bursal disease virus is an icosahedral polyploid dsRNA virus // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2009. — V. 106. — № 7. — P. 2148–2152.
10. *Nobiron I., Galloux M., Henry C. et al.* Genome and polypeptides characterization of Tellina virus 1 reveals a fifth genetic cluster in the Birnaviridae family // Virology. — 2008. — V. 371. — № 2. — P. 350–361.
11. *Pous J., Chevalier C., Ouldali M. et al.* Structure of birnavirus-like particles determined by combined electron cryomicroscopy and X-ray crystallography // J. Gen. Virol. — 2005. — V. 86. — Pt 8. — P. 2339–2346.
12. *Santi N., Song H., Vakharia V.N. et al.* Infectious pancreatic necrosis virus VP5 is dispensable for virulence and persistence // J. Virol. — 2005. — V. 79. — № 14. — P. 9206–9216.
13. *Smail D.A., Bain N., Bruno D.W. et al.* Infectious pancreatic necrosis virus in Atlantic salmon, Salmo salar L., post-smolts in the Shetland Isles, Scotland: virus identification, histopathology, immunohistochemistry and genetic comparison with Scottish mainland isolates // J. Fish Dis. — 2006. — V. 29. — № 1. — C. 31–41.
14. *Yuan W., Zhang X., Xia X. et al.* Inhibition of infectious bursal disease virus infection by artificial microRNAs targeting chicken heat-shock protein 90 // J. Gen. Virol. — 2012. — V. 93. — Pt 4. — P. 876–879.
15. *Vancini R., Paredes A., Ribeiro M. et al.* Espirito Santo virus: a new birnavirus that replicates in insect cells // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 5. — P. 2390–2399.
16. *Villanueva R.A., Galaz J.L., Valdes J.A. et al.* Genome assembly and particle maturation of the birnavirus infectious pancreatic necrosis virus // J. Virol. — 2004. — V. 78. — № 24. — P. 13829–13838.
17. *Wu Q., Luo Y., Lu R. et al.* Virus discovery by deep sequencing and assembly of virus-derived small silencing RNAs // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2010. — V. 107. — № 4. — 1606–1611.

1.2.2.5.4. Буньявирусы (*Bunyaviridae*)

(*Львов Д.К., Альховский С.В., Щетинин А.М., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от названия деревни Буньямвера в Уганде, в окрестностях которой были изолированы штаммы, позволившие J. Casals и L. Whitman (1960) выделить самостоятельную антигенную группу, ставшую впоследствии прототипной. Сем. *Bunyaviridae* состоит из 5 родов: *Hantavirus* (по названию р. Хантаан в Южной Корее, в окрестностях которой изолирован одноимённый прототипный вирус [37]) (табл. 1.2.19); *Nairovirus* (по названию первого изолированного вируса этого рода — NAIRObi sheep disease virus) (табл. 1.2.20); *Orthobunyavirus* (от греч. ορτος — правильный) (табл. 1.2.21); *Phlebovirus* (по названию подсем. *Phlebotominae* двукрылых насекомых, являющихся основным переносчиком вирусов этого рода) (табл. 1.2.22); *Tospovirus* (от названия прототипного вируса — TOmato SPOtted wilt virus) [48].

Tospovirus: вирус пятнистого увядания томатов (TSWV — tomato spotted wilt virus) (прототипный); вирус некротической мозаики бобов (BNMV — bean necrotic mosaic virus); вирус хлороза капсикума (CaCV — *Capsicum* chlorosis virus); вирус некроза стеблей хризантем (CSNV — chrysanthemum stem necrosis virus); вирус некроза почек арахиса (GBNV — groundnut bud necrosis virus); вирус кольцевой пятнистости арахиса (GRSV — groundnut

Таблица 1.2.19

Вирусы рода *Hantavirus* (прототипный представитель — Хантаан)

Антигенная группа	Вирус	Природный резервуар среди грызунов
Андес	Андес (ANDV — Andes)	*Oligoryzomys longicaudatus*
	Бермейо (BMJV — Bermejo	*Oligoryzomys chacoensis*
	Лечигуанас (LECV — Lechiguanas)	*Oligoryzomys flavescens*
	Макиель (MCLV — Maciel)	*Bolomys obscurus*
	Оран (ORNV — Oran)	*Oligoryzomys longicaudatus*
	Пергамино (PRGV — Pergamino)	*Akadon azarae*
Араракуара	Араракуара (ARAV — Araraquara)	*Bolomys lasiuris*
Асама	Асама (ASAV — Asama)	*Urotrichus talpoides*
Артыбаш	Алтай (ALTV — Altai)	*Sorex araneus*
	Артыбаш (ARTV — Artybash)	*Sorex* sp.
Байо	Байо (BAYV — Bayou)	*Oligoryzomys palustris*
Блэк-Крик-Кэнал	Блэк-Крик-Кэнал (BCCV — Black Creek Canal)	*Sigmodon hispidus*
Владивосток	Владивосток (VLAV — Vladivostok)	*Microtus fortis*
Добрава–Белград	Белград (BLGV — Belgrad)	*Apodemus agrarius*
	Добрава (DOBV — Dobrava)	*Apodemus agrarius*, *Apodemus flavicollis*
Жуквитиба	Жуквитиба (JUQV — Juquitiba)	*Sigmodon hispidus*
Исла-Виста	Исла-Виста (ISLAV — Isla Vista)	*Microtus californicus*
Кано-Дельгадито	Кано-Дельгадито (CADV — Cano Delgadito)	*Sigmodon alstoni*
Лагуна-Негра	Лагуна-Негра (LANV — Laguna Negra)	*Calomys laucha*
Мулешо	Мулешо (MULV — Muleshoe)	*Sigmodon hispidus*
Нью-Йорк	Нью-Йорк (NYV — New York)	*Peromyscus leucopus*
Проспект-Хилл	Бладленд-Лейк (BLLV — Bloodland Lake)	*Microtus ochrogaster*
	Проспект-Хилл (PHV — Prospect Hill)	*Microtus pennsylvanicus*
Пуумала	Башкирия (BASHV — Bashkiriya)	*Clethrionomys glareolus*
	Муджу (MUJV — Muju)	*Eothenomys regulus*
	Пуумала (PUUV — Puumala)	*Clethrionomys glareolus*
	Соткамо (SOTKV — Sotkamo)	*Clethrionomys glareolus*
	Хоккайдо (HOKV — Hokkaido)	*Clethrionomys rufocanus*
Река Лена	Река Лена (LNAV — Lena River)	*Sorex caecutiens*
Рио-Маморе	Рио-Маморе (RIOMV — Rio Mamore)	*Oligoryzomys microtis*
Рио-Сегундо	Рио-Сегундо (RIOSV — Rio Segundo)	*Reithrodontomys mexicanus*
Сааремаа	Сааремаа (SAAV — Saaremaa)	*Apodemus agrarius*
Сангассу	Сангассу (SANSV — Sangassou)	*Hylomyscus simus*
Серанг	Серанг (SERV)	*Rattus tanezumi*
Сеул	Сеул-HR80-39 (SEOV — Seoul)	*Rattus norvegicus*, *Rattus rattus*
	Сеул-L99	*Rattus losea*
	Сеул-SR-11	*Rattus norvegicus*

Антигенная группа	Вирус	Природный резервуар среди грызунов
Син-Номбре	Блу-Ривер (BRV — Blue River)	*Peromyscus leucopus*
	Индиана (INDV — Indiana)	*Peromyscus leucopus*
	Конвикт-Крик (CCKV — Convict Creek)	*Peromyscus maniculatus*
	Мононгахела (MNNV — Monongahela)	*Peromyscus maniculatus*
	Син-Номбре (SNV — Sin Nombre)	*Peromyscus maniculatus*
Таиланд	Таиланд (THAIV — Thailand)	*Bandicota indica*
Топографов	Топографов (TOPV — Topografov)	*Lemmus sibiricus*
Тоттапальям	Тоттапальям (TPMV — Thottapalayam)	*Suncus murinus*
Тула	Тула (TULV — Tula)	*Microtus arvalis*
	Моравия (MRAV — Moravia)	*Microtus arvalis, Microtus rossiaemeridionalis*
Хабаровск	Хабаровск (KHABV — Khabarovsk)	*Microtus fortis, Lemmus sibiricus*
Хантаан	Амур (AMRV — Amur)	*Apodemus peninsulae*
	Дабишан (DBSV — Da Bie Shan)	*Niviventer confucianus*
	Хантаан (HTNV — Hantaan) (прототипный)	*Apodemus agrarius*
Эльморо-Каньон	Эльморо-Каньон (ELMCV — El Moro Canyon)	*Reithrodontomys megalotis*
	RM-97	*Reithrodontomys megalotis*
Юньань	Юньань (YUJV — Yuanjiang)	*Microtus fortis*

Таблица 1.2.20

Вирусы рода *Nairovirus* (прототипный представитель — вирус Дугбе)

Антигенная группа	Вирус	Ареал[1]								Хозяева								Клинические симптомы у людей[4]	Эпидемиология[5]
										беспозвоночные[2]				позвоночные[3]					
		Африка	Северная Америка	Южная Америка	Австралия	Азия	Европа	СНГ	Россия	Иксодовые клещи	Аргасовые клещи	Мокрецы	Комары	Птицы	Дикие млекопитающие	Домашние млекопитающие	Люди		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Дера-Гхази-Хан	Абу-Хаммад (AHV — Abu Hammad)	+				+					+								
	Абу-Мина (ABMV — Abu Mina)	+									+								
	Дера-Гхази-Хан (DGKV — Dera Ghazi Khan)					+				+									
	Као-Шуань (RSV — Kao Shuan)				+	+					+								
	Патум-Тани (PTHV — Pathum Thani)					+					+								

Продолжение табл. ↳

Окончание табл. 1.2.20

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	Претория (PREV — Pretoria)	+									+								
Дугбе	Дугбе (DUGV — Dugbe) (прототипный)	+								+		+	+		+	+	+	Л	Δ
	Болезни овец Найроби (Ганджам) (NSDV — Nairobi sheep disease)	+								+		+				+	+	Л	Δ
Иссык-Куль	Иссык-Куль (ISKV — Issyk-Kul virus)					+		+		+	+				+	+	+	Л	◊
	Гарм (GRMV – Garm virus)					+		+		+	+			+					
Кальюб	Бандиа (BDAV — Bandia)	+									+				+		C		
	Омо (OMOV — Omo)	+													+				
	Кальюб (QYBV — Qalyub)	+									+				C	C	C		
Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ)	ККГЛ (CCHFV — Crimean–Congo hemorrhagic fever virus)	+				+	+	+	+	+	+	+			+	+	+	Г	◊
	Хазара (HAZV — Hazara)					+				+							C		
Сахалин	Парамушир (Авалон) (PRMV — Paramushir) (AVAV — Avalon)		+			+			+	+				+					
	Кло-Мор (CMV — Clo Mor)						+			+									
	Рукутама (RUKV — Rukutama)					+			+	+									
	Сахалин (SAKV — Sakhalin)					+			+	+				C					
	Таггерт (TAGV — Taggert)				+					+									
	Тилламук (TILLV — Tillamook)		+							+									
Тиафора	Эрве (ERVEV — Erve)						+								+		C		
	Тиафора (TFAV — Thiafora)	+													+				
Хьюз	Грейт-Салти (GRSV — Great Saltee)						+				+								
	Зирка (ZIRV — Zirqa)					+					+								
	Пунта-Салинас (PSV — Punta Salinas)	+		+							+								
	Пуффин-Айленд (PIV — Puffin Island)						+				+								
	Солдадо (SOLV — Soldado)	+		+		+	+				+								
	Фараллон (FARV — Farallon)		+								+								
	Хьюз (HUGV — Hughes)		+	+							+			+					

[1] Категория «Южная Америка» включает в себя также и Центральную Америку; категория «Австралия» включает в себя также о. Новую Зеландию и о. Новая Гвинея.

[2] «+» — изоляции вируса.

[3] «+» — изоляции вируса; «С» — индикация специфических антител против соответствующего вируса.

[4] «Л» — лихорадка; «Э» — лихорадка, сопровождающаяся энцефалитом или менингоэнцефалитом; «Г» — геморрагическая лихорадка.

[5] «Δ» — спорадические случаи; «◊» — эпидемические вспышки.

Таблица 1.2.21

Вирусы рода *Orthobunyavirus* (прототипный представитель — вирус Буньямвера)

Таксономическое положение			Ареал [1]								Хозяева													Клинические симптомы у людей [4]	Эпидемиология [5]
											членистоногие [2]								позвоночные [3]						
Антигенный комплекс	Серотип	Вирус	Африка	Северная Америка	Южная Америка	Австралия	Азия	Европа	СНГ	Россия	Комары	Москиты	Мокрецы	Мошки	Слепни	Клопы	Иксодовые клещи	Аргасовые клещи	Птицы	Летучие мыши	Дикие млекопитающие	Домашние млекопитающие	Люди		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Анофелес А	Анофелес А	Анофелес А (ANAV — Anopheles A virus)			+						+														
		Лас-Малойяс (LMV — Las Maloyas virus)			+						+														
		Лукуни (LUKV — Lukuni virus)			+						+												С	Л	Δ
	Такайюма	Вирджин-Ривер (VRV — Virgin River virus)		+							+														
		Такайюма (TCMV — Tacaiuma virus)			+						+								С	С	+	С	+	Л	Δ
	Тромбетас	Аруматеуа (ARUV — Arumateua virus)			+						+														
		Карайпе (CRPV — Caraipe virus)			+						+														
		Тромбетас (TRMV — Trombetas virus)			+						+														
		Тукуруи (TCRV — Tucurui virus virus)			+						+														
Анофелес В	Анофелес В	Анофелес В (ANBV — Anopheles B virus)			+						+														
		Борацея (BORV — Boraceia virus)			+						+												С		
		Нараньял (NRNV — Naranjal virus)			+						+														
Бакау	Бакау	Бакау (BAKV — Bakau virus)					+				+							+			+		С	Л	Δ
		Кетапанг (KETV — Ketapang virus)					+				+												С		
		Нола (NOLAV — Nola virus)	+								+												С		
	Танджонг-Рабок	Танджонг-Рабок (TRV — Tanjong Rabok virus)					+												С	С	+		С		
		Телокфорест (TFV — Telok Forest virus)					+														+				

Продолжение табл. ↪

Продолжение табл. 1.2.21

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Бвамба	Бвамба	Бвамба (BWAV — Bwamba virus)	+								+								С			С	+	Л	Δ
		Понгола (PGAV — Pongola virus)	+								+											С	+	Л	Δ
Буньямвера	Буньямвера	Батаи (BATV — Batai virus)					+	+	+	+	+								С		С	С	С	Э	Δ
		Бирао (BIRV — Birao virus)	+								+														
		Бозо (BOZOV — Bozo virus)	+								+										С		С		
		Буньямвера (BUNV — Bunyamwera virus) (прототипный)	+								+								С		С	С	+	Э	Δ
		Гермистон (GERV — Germiston virus)	+								+										+	С	+	Э	Δ
		Иако (IACOV — Iaco virus)			+						+														
		Илеша (ILEV — Ilesha virus)	+								+												+	Э	Δ
		Ксингу (XINV — Xingu virus)			+						+												+	Э	Δ
		Кэш-Валли (CVV — Cashe Valley virus)		+	+						+										С	+	С	Л	Δ
		Локерн (LOKV — Lokern virus)		+							+		+								+	С	С	Л	Δ
		Магуари (MAGV — Maguari virus)			+						+										С	+	С	Л	Δ
		Мбоке (MBOV — Mboke virus)	+								+														
		Нгари (NRIV — Ngari virus)	+								+														
		Нортвей (NORV — Northway virus)		+							+										+				
		Плаяс (PLAV — Playas virus)			+						+														
		Потоси (POTV — Potosi virus)			+						+														
		Санта-Роза (SARV — Santa Rosa virus)		+							+														
		Тенсав (TENV — Tensaw virus)		+							+								С		+	+	С	Л	Δ
		Тлакоталпан (TLAV — Tlacotalpan virus)		+							+											С	С		
		Тукундуба (TUCV — Tucunduba virus)			+						+													Л	Δ
		Форт-Шерман (FSV — Fort Sherman virus)			+																		+	Л	Δ
		Шокве (SHOV — Shokwe virus)	+								+										+		+	Л	Δ
	Вьеомийя	Анхемби (AMBV — Anhembi virus)			+						+										+		С		
		Вьеомийя (WYOV — Wyeomyia virus)			+						+								С				+		
		Макауа (MCAV — Macaua virus)			+						+								+		+		С		
		Соророка (SORV — Sororoca virus)			+						+														
		Тайассуй (TAISV — Taiassui virus)			+						+														

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
	Каенг-Хой	Каенг-Хой (KKV — Kaeng Khoi virus)					+									+				+	+				
	Каири	Каири (KRIV — Kairi virus)			+						+										+	C	C		
	Мэйн-Дрейн	Мэйн-Дрейн (MDV — Main Drain virus)		+							+		+								+	+			
Гамбоа	Аладжуела	Аладжуела (ALJV — Alajuela virus)			+						+														
		Сан-Хуан (SJV — San Juan virus)			+						+														
	Гамбоа	Гамбоа (GAMV — Gamboa virus)			+						+														
		Пуэбло-Виежо (PVV — Pueblo Viejo virus)			+						+														
Гуама	Бертиога	Бертиога (BERV — Bertioga virus)			+																+				
		Гуаратуба (GTBV — Guaratuba virus)			+						+								+		+				
		Итимирим (ITIV — Itimirim virus)			+																+				
		Кананейя (CNAV — Cananeia virus)			+						+										+				
		Мирим (MIRV — Mirim virus)			+						+										+				
	Бимити	Бимити (BIMV — Bimiti virus)			+						+										+	C	C		
	Гуама	Ананиндоа (ANUV — Ananindeua virus)			+														+		+	C			
		Гуама (GMAV — Guama virus)			+						+	+								+	+		+	Л	◊
		Можу (MOJUV — Moju virus)			+						+										+				
		Мэхогани-Хэммок (MHV — Mahogany Hammock virus)		+							+										+				
	Кату	Кату (CATUV — Catu virus)			+						+									+	+		+	Л	Δ
	Тимботеуа	Тимботеуа (TBTV — Timboteua virus)			+																+				
Группа C	Карапару	Апеу (APEUV — Apeu virus)			+						+										+		+	Л	Δ
		Бруконга (BRUV — Bruconha virus)			+						+										+				
		Винчес (VINV — Vinces virus)			+						+										+				
		Карапару (CARV — Caraparu virus)			+						+									C	+		+	Л	Δ
	Мадрид	Мадрид (MADV — Madrid virus)			+						+										+		+	Л	Δ
	Маритуба	Гумбо-Лимбо (GLV — Gumbo Limbo virus)		+							+														
		Маритуба (MTBV — Marituba virus)			+						+										+		+	Л	Δ
		Мурутуку (MURV — Murutucu virus)			+						+										+		+	Л	Δ
		Непуйо (NEPV — Nepuyo virus)		+	+						+									+	+		+	Л	Δ
		Рестан (RESV — Restan virus)			+						+												+	Л	Δ

Продолжение табл. ↳

Продолжение табл. 1.2.21

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
	Орибока	Итакви (ITQV — Itaqui virus)			+						+										+		+	Л	Δ
		Орибока (ORIV — Oriboca virus)			+						+										+		+	Л	Δ
	Осса	Осса (OSSAV — Ossa virus)			+						+										+		+	Л	Δ
Калифорния	Гуароа	Гуароа (GROV — Guaroa virus)			+						+										+		+	Л	Δ
	Калифорнийского энцефалита (КаЭ)	зайца-беляка (SSHV — snowshoe hare virus)		+			+			+	+			+					С		+	С	+	Э	Δ
		Инко (INKV — Inkoo virus)					+	+	+	+	+								С		С	+	С	Э	Δ
		КаЭ (CEV — California encephalitis virus)		+							+												С	Э	◊
		Ла-Кросс (LACV — La Cross virus)		+							+										+		+	Э	◊
		Сан-Анжело (SANGV — San Angelo virus)		+							+										С		С		
		Тягиня (TAHV — Tahyna virus)	+				+	+	+	+	+								С		С	+	+	Э	◊
		Хатанга (KHTV — Khatanga virus)					+			+	+											С	С	Э	Δ
	Мелао	Джеймстаун-Каньон (JCV — Jamestown Canyon virus)		+							+				+						+		С	Э	Δ
		Джерри-Слау (JSV — Jerry Slough virus)		+							+														
		Кейстоун (KEYV — Keystone virus)		+							+				+						+	С	С		
		Мелао (MELV — Melao virus)			+						+														
		Саус-Ривер (STHRV — South River virus)		+							+														
		Сьерра-до-Навио (SDNV — Sera do Navio virus)			+						+										С		С		
	Тривиттатус	Тривиттатус (TVTV — Trivittatus virus)		+							+										С	С	С		
Капим	Акара	Акара (ACAV — Acara virus)			+						+										+				
		Мориче (MORV — Moriche virus)			+						+														
	Беневидес	Беневидес (BVSV — Benevides virus)			+						+										+				
	Бушбуш	Бенфика (BENV — Benfica virus)			+						+										+				
		Бушбуш (BSBV — Bushbush virus)			+						+										+				
		Хуан-Диас (JDV — Juan Diaz virus)			+																+				
	Гуаджара	Гуаджара (GJAV — Guajara virus)			+						+										+				
	Капим	Капим (CAPV — Capim virus)			+						+										+				
Кунгол	Кунгол	Вонгал (WONV — Wongal virus)				+					+								С		С	С			
		Кунгол (KOOV — Koongol virus)				+					+								С		С	С			

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Минатитлан	Минатитлан	Минатитлан (MNTV — Minatitlan virus)		+	+																+				
		Палестина (PLSV — Palestina virus)			+						+										+				
Ньяндо	Ньяндо	Ньяндо (NDOV — Nyando virus)	+								+												+	Л	Δ
		Эрет (ERETV — Eret virus)	+								+														
Олифантсвлей	Ботамби	Ботамби (BOTV — Botambi virus)	+								+														
	Олифантсвлей	Бобиа (BIAV — Bobia virus)	+								+														
		Дабакала (DABV — Dabakala virus)	+								+														
		Олифантсвлей (OLIV — Olifantsvlei virus)	+								+														
		Уби (OUBIV — Oubi virus)	+								+														
Патоис	Зегла	Зегла (ZEGV — Zegla virus)		+	+																+		C		
	Патоис	Абрас (ABRV — Abras virus)			+						+														
		Бабахойя (BABV — Babahoya virus)			+						+										+				
		Патоис (PATV — Patois virus)		+	+						+										+		C		
		Пахайоки (PAHV — Pahayokee virus)		+							+														
		Шарк-Ривер (SRV — Shark River virus)		+	+						+										+				
	Эстеро-Реал	Эстеро-Реал (ERV — Estero Real virus)			+						+														
Симбу	Акабане	Акабане (AKAV — Akabane virus)				+	+				+											+			
		Джагар (JARV — Jagar virus)					+				+														
		Дуглас (DOUV — Douglas virus)				+							+								C	+			
		Ирики (IRIV — Iriki virus)					+						+												
		Сабо (SABOV — Sabo virus)	+										+									+			
		Сатупери (SATV — Sathuperi virus)	+				+				+		+									+			
		Тинару (TINV — Tinaroo virus)				+							+									+			
		Шамонда (SHAV — Shamonda virus)	+																			+			
		Шмалленберг (SCHMV — Schmallenberg virus)						+					+								+	+			
		Яба-7 (Y7V — Yaba-7 virus)	+								+														
	Манзанилла	Баттонвиллоу (BUTV — Buttonwillow virus)	+																		C	C	+	Л	
		Ингвавума (INGV — Ingwavuma virus)	+				+				+								+			+			

Продолжение табл. ↳

Окончание табл. 1.2.21

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
		Инини (INIV — Inini virus)			+														+						
		Манзанилла (MANV — Manzanilla virus)			+																	+	C		
		Мермет (MERV — Mermet virus)		+							+								+						
	Оропуш	Оропуш (OROV — Oropuche virus)			+						+		+						C		+		+	Л	⊕
		Утинга (UTIV — Utinga virus)			+														C	C	+	C	C	Г	Δ
	Симбу	Симбу (SIMV — Simbu virus)	+								+												C		
	Тимири	Тимири (THIV — Thimiri virus)	+				+												+						
	Шуни	Айно (AIV — Aino virus)				+	+				+		+									C			
		Кайкалур (KAIV — Kaikalur virus)					+				+														
		Питон (PEAV — Peaton virus)				+							+									+			
		Санго (SANV — Sango virus)	+								+		+									+			
		Шуни (SHUV — Shuni virus)	+								+											+	+	Л	Δ
Тете	Батама	Батама (BMAV — Batama virus)	+																+						
	Тете	Бахиг (BAHV — Bahig virus)	+					+									+		+						
		Вельдона (WELV — Weldona virus)		+									+												
		Матрух (MTRV — Matruh virus)	+					+									+		+						
		Тете (TETEV — Tete virus)	+																+						
		Тсурус (TSUV — Tsurus virus)					+												+						
Турлок	Турлок	Леднице (LEDV — Lednice virus)						+			+								C						
		Мпоко (MPOV — M'poko virus)	+								+								+				C		
		Турлок (TURV — Turlock virus)		+	+						+								+		C	C			
		Умбре (UMBV — Umbre virus)					+				+								+				C		
Хурдун	Хурдун	Хурдун (KHURV — Khurdun virus)								+									+						

[1] Категория «Южная Америка» включает в себя также и Центральную Америку; категория «Австралия» включает в себя также о. Новую Зеландию и о. Новая Гвинея.

[2] «+» — изоляции вируса.

[3] «+» — изоляции вируса; «С» — индикация специфических антител против соответствующего вируса.

[4] «Л» — лихорадка; «Э» — лихорадка, сопровождающаяся энцефалитом или менингоэнцефалитом; «Г» — геморрагическая лихорадка.

[5] «Δ» — спорадические случаи; «◊» — эпидемические вспышки; «⊕» — эпидемии.

Таблица 1.2.22

Вирусы рода *Phlebovirus* (прототипный представитель — вирус лихорадки Рифт-Валли)

Таксономическое положение			Ареал[1]								Хозяева									Клинические симптомы у людей[4]	Эпидемиология[5]
											беспозвоночные[2]					позвоночные[3]					
Антигенный комплекс	Серотип	Вирус	Африка	Северная Америка	Южная Америка	Австралия	Азия	Европа	СНГ	Россия	Иксодовые клещи	Аргасовые клещи	Москиты	Комары	Мокрецы	Птицы	Дикие млекопитающие	Домашние млекопитающие	Люди		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Агуакате	Агуакате	Агуакате (AGUV — Aguacate virus)			+								+								
		Армеро (ARMV — Armero virus)			+								+								
		Дурания (DURV — Durania virus)			+								+								
		Икскэнал (IXCV — Ixcanal virus)			+								+								
Бханджа	Бханджа	Бханджа (BHAV — Bhanja virus)	+				+	+	+	+	+						+			+	
		Кисмайо (KISV — Kismayo virus)	+								+						+				
		Пальма (PALMV — Palma virus)						+			+						+				
		Раздан (RAZV — Razdan virus)							+		+						+				
		Форекария (FORV — Forecariah virus)	+								+						+				
Неаполитанской москитной лихорадки (НМЛ)	Буджару	Буджару (BUJV — Bujaru virus)			+												+		С		
		Мунгуба (MUNV — Munguba virus)			+								+				С				
	Кандиру	Аленкер (ALEV — Alenquer virus)			+														+	Л	Δ
		Итаитуба (ITAV — Itaituba virus)			+												+				
		Кандиру (CDUV — Candiru virus)			+														+	Л	Δ
		Нике (NIQV — Nique virus)			+								+								
		Ориксимина (ORXV — Oriximina virus)			+								+								

Продолжение табл. ↳

Окончание табл. 1.2.22

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
	Лихорадки Рифт-Валли	Икоараки (ICOV — Icoaraci virus)			+								+	+		+	+				
		Лихорадки Рифт-Валли (RVFV — Rift Valley fever virus) (прототипный)	+											+	+		+	+	+	Э	◊
	Неаполитанская москитная лихорадка (НМЛ)	Каримабад (KARV — Karimabad virus)					+		+				+				С		С		
		НМЛ (SFNV — sandfly fever Naples virus)	+				+		+	+			+						+	Л	⊕
		Тегеран (THEV — Tehran virus)					+						+								
		Тоскана (TOSV — Toscana virus)						+					+				+	С	+	Л	Δ
	Пунта-Торо	Буенавентура (BUEV — Buenaventura virus)			+								+								
		Пунта-Торо (PTV — Punta Toro virus)			+								+						+	Л	Δ
		Чагрес (CHSV — Chagres virus)			+								+	+						Л	Δ
	Салехабад	Адриа (ADRV — Adria virus virus)						+											+	Л	Δ
		Арбиа (ARBV — Arbia virus)						+					+								
		Салехабад (SALV — Salehabad virus)					+						+								
	Сицилийская москитная лихорадка (СМЛ)	СМЛ (SFSV — sandfly fever Sicilian virus)					+	+					+							Л	⊕
	Фриджоле	Фриджоле (FRIV — Frijoles virus)			+								+								
	Чилибре	Какао (CACV — Cacao virus)			+								+				С		С		
		Чилибре (CHIV — Chilibre virus)			+								+								
Укуниеми	Укуниеми	Гран-Арбо (GARV — Grand Arbaud virus)						+				+									
		Залив Терпения (ZTV — Zaliv Terpeniya virus)					+			+	+										
		Кэчмикейв (CMCV — catch-me-cave virus virus)				+					+					С					
		Манава (MWAV — Manawa virus)					+				+	+									
		Понтеве (PTVV — Ponteve virus)						+				+									
		Прекариус-Пойнт (PPV — Precarious Point virus)				+					+										

		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
		Укуниеми (UUKV — Uukuniemi virus)						+	+	+	+					+	+	C	C		
		Хэнаньской лихорадки (HNFV — Henan fever virus)					+												+	Л	Δ
		Чизе (CHZV — Chize virus)								+						+					
Хуаянг-шан	Хуаянгшан	Хартлэнд (HRTLV — Heartland virus)		+															+	Л	Δ
		Хуаянгшан (SFTSV — Huaiyangshan virus)					+				+								+	Л	◊
Хасан	Хасан	Хасан (KHAV — Khasan virus)					+			+	+										

[1] Категория «Южная Америка» включает в себя также и Центральную Америку; категория «Австралия» включает в себя также о. Новую Зеландию и о. Новая Гвинея.

[2] «+» — изоляции вируса.

[3] «+» — изоляции вируса; «С» — индикация специфических антител против соответствующего вируса.

[4] «Л» — лихорадка; «Э» — лихорадка, сопровождающаяся энцефалитом или менингоэнцефалитом; «Г» — геморрагическая лихорадка.

[5] «Δ» — спорадические случаи; «◊» — эпидемические вспышки; «⊕» — эпидемии.

ringspot virus)[109]; вирус жёлтой пятнистости арахиса (GYSV — groundnut yellow spot virus)[110]; вирус некротической пятнистости бальзамина (INSV — impatiens necrotic spot virus); вирус жёлтой крапчатости ирисов (IYSV — iris yellow spot virus); вирус тяжёлой мозаики дыни (MSMV — melon severe mosaic virus); вирус жёлтой пятнистости дыни (MYSV — melon yellow spot virus); вирус некроза прожилок сои (SVNAV — soybean vein necrosis-associated virus); вирус хлорозной пятнистости томатов (TCSV — tomato chlorotic spot virus); вирус некротической округлой пятнистости томатов (TNRV — tomato necrotic ringspot virus); вирус пятнистого окаймления томатов (TZSV — tomato zonate spot virus); вирус некроза почек арбуза (WBNV — watermelon bud necrosis virus); вирус серебристой крапчатости арбуза (WSMoV — watermelon silver mottle virus); вирус смертельного хлороза кабачков (ZLCV — zucchini lethal chlorosis virus).

Неклассифицированные вирусы сем. *Bunyaviridae*: Антекуэра (ANTV — Antequera virus); Арташат (ARTSV — Artashat virus); Бельмонт (BELV — Belmont virus); Банги (BGIV — Bangui virus); Белем (BLMV — Belem virus); Бобайя (BOBV — Bobaya virus); Барранкуэра (BQSV — Barranquera virus); Каддо-Каньон (CDCV — Caddo Canyon virus); Чим (CHIMV — Chim virus); Энсида (ENSV — Enseada virus); Ган-ган (GGV — Gan Gan virus); Гиссар (GSSRV — Gissar virus); Касокеро (KASV — Kasokero virus); Коваңьяма (KOWV — Kowanyama virus); Кайсоди (KSOV — Kaisodi virus); Кетерах (KTRV — Keterah virus); Ланьян (LJNV — Lanjan virus); Лоун-Стар (LSV — Lone Star virus); Мапутта (MAPV — Maputta virus); Маприк (MPKV — Maprik virus); Окола (OKOV — Okola virus); Пакора (PCAV — Pacora virus); Резистенция (RTAV — Resistencia virus); Сандэй-Каньон (SCAV — Sunday Canyon virus); Сильвервотер (SILV — Silverwater virus); Сантарем (STMV — Santarem virus); Тай (TAIV — Tai virus); Тамды (TAMV — Tamdy virus); Танга (TANGAV — Tanga virus); Татагине (TATV — Tataguine virus); Трубанаман (TRUV — Trubanaman virus); Вановри (WANV — Wanowrie virus); Витватершранд (WITV — Witwatersrand virus); Узун-Агач (UZAGV — Uzun-Agach virus); Якаба (YACV — Yacaaba virus); Йогу (YOGV — Yogue virus).

Вирион буньявирусов имеет сферическую форму диаметром 80–120 нм (рис. 1.2.54), снабжён липидной оболочкой (толщиной 5 нм) с «шипиками» (5–10 нм), образованными поверхностными гликопротеинами Gn (прежнее название G1) и Gc (G2). Нуклеокапсид (2,5 × 200–3000 нм) образован вгРНК в комплексе с N-белком. В нуклеокапсид включены несколько копий L-белка (RdRp) (табл. 1.2.23). Масса буньявирусного вириона 300–400 МДа; ρ_{CsCl} = 1,20–1,21 г/см^3; ρ_{Sac} = 1,16–1,18 г/см^3; $s_{20,w}$ = 350–500 S. Около 2–7% массы вириона составляют углеводные цепи, N-гликозилирующие Gn и Gc, с высоким содержанием маннозы в случае репликации вируса в клетках млекопитающих. Буньявирусы чувствительны к действию повышенной температуры, к обработке жирорастворяющими агентами, детергентами и формальдегидом [48].

Геном буньявирусов состоит из трёх сегментов (составляющих в сумме 11–19 тыс. н.о.; 4,8–8,0 МДа, 1–2% массы вириона) оцРНК$^-$ (*Orthobunyavirus*, *Hantavirus*, *Nairovirus*) или амбиполярных оцРНК (*Phlebovirus*, *Tospovirus*): *L* (от англ. *large* — большой сегмент), *M* (от англ. *medium* — средний сегмент) и *S* (от англ. *short* — короткий). Концы сегментов комплементарны, поэтому в составе нуклеокапсида вгРНК находится в кольцевой нековалентно замкнутой форме. Концевые последовательности сегментов не модифицированы (отсутствуют 5′-кэпирование или 3′-полиаденилирование), консервативны и родоспецифичны (см. табл. 1.2.23) [4, 19, 25, 32, 33, 45, 46, 53].

Проникновение буньявирусов в клетку-мишень происходит путём взаимодействия с поверхностным клеточным рецептором — β_3-интегрином (*Hantavirus*) [49], нуклеолином (CCHF, *Nairovirus*) [54], DC-SIGN (*Phlebovirus*) [39] — и последующего эндоцитоза. Репликация буньявирусов происходит в цитоплазме. Синтез мРНК осуществляет вирусная RdRp

[109] GBNV синонимичен PeaBNV (peanut bud necrosis virus) [48].

[110] GYSV синонимичен PeaYSV (peanut yellow spot virus) [48].

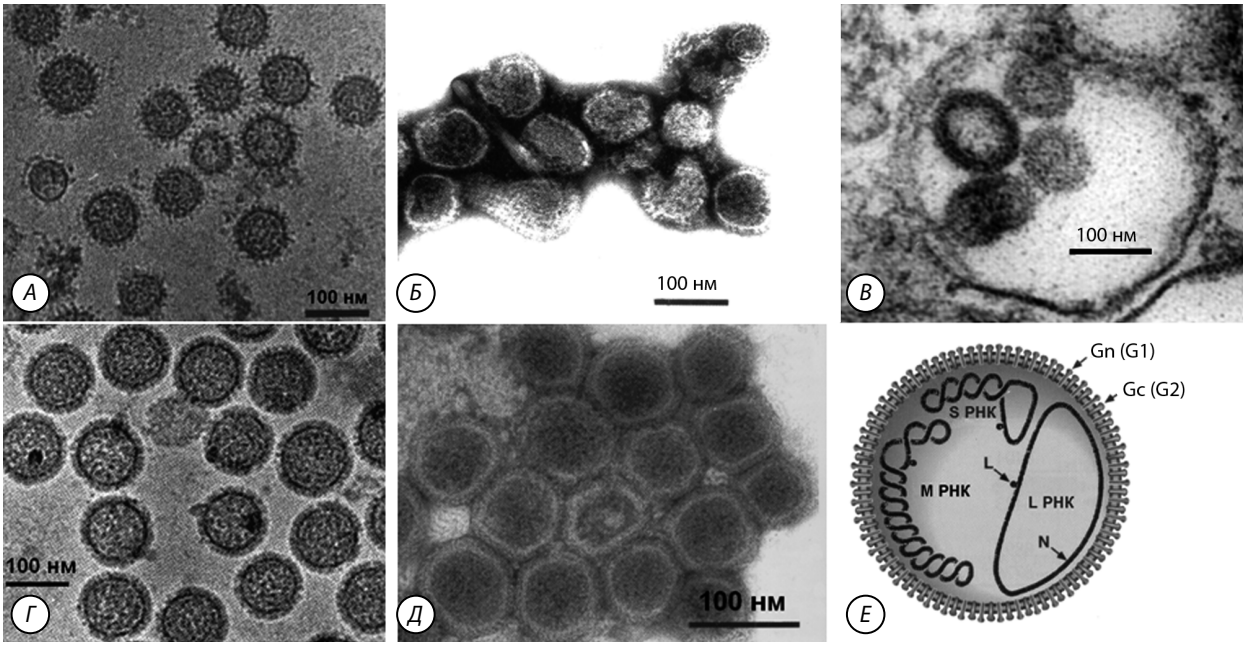


Рис. 1.2.54. Морфология вириона представителей *Bunyaviridae* [10, 29, 32, 48]:
А — ЭМ-фотография (криотехнология) вируса Ла-Кросс (LACV) (*Orthobunyavirus*); *Б* — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вируса Хантаан (HTNV) (*Hantavirus*); *В* — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки (CCHFV) (*Nairovirus*); *Г* — ЭМ-фотография (криотехнология) вируса Укуниеми (UUKV) (*Phlebovirus*); *Д* — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вируса пятнистого увядания томатов (TSWV) (*Tospovirus*); *Е* — структура вириона (подробно см. в тексте)

(L-белок), входящая в состав вириона, а в качестве праймеров выступают кэпированные 5′-фрагменты клеточных мРНК (поэтому 5′-проксимальные фрагменты мРНК вирусных белков содержат 10–12 н.о., которые некомплементарны вирусным гРНК). Синтезируемая на матрице L-сегмента мРНК$^+$ служит для трансляции L-белка (RdRp), M-сегмента — Gn и Gc, S-сегмента — N-белка. У представителей рода *Orthobunyavirus* мРНК M-сегмента кодирует неструктурный белок NSm. У ортобуньявирусов и некоторых хантавирусов мРНК S-сегмента бицистронна и, помимо белка N, кодирует неструктурный белок NSs, ORF которого целиком лежит внутри ORF N. Вирусы родов *Phlebovirus* и *Tospovirus*, обладающих амбиполярным геномом, синтезируют мРНК, комплементарные гРНК$^+$ (т.е. являющиеся мРНК$^-$), которые кодируют NSs (*Phlebovirus*, *Tospovirus*; S-сегмент) и NSm (*Tospovirus*; M-сегмент) — см. табл. 1.2.23 ORF$^+$ и ORF$^-$ не пересекаются. NSs служит для угнетения продукции ИНФ (*Hantavirus*, *Orthobunyavirus*, *Phlebovirus*) и RNAi (*Tospovirus*). Ранние этапы вирусной репродукции — транскрипция и трансляция L- и S-сегментов гРНК — осуществляются свободными цитоплазматическими рибосомами, последующие этапы — рибосомами, связанными с ЭР, где Gn и Gc гликозилируются. Формирование вирионов буньявирусов, включая приобретение внешней мембраны с поверхностными гликопротеинами, происходит в комплексе Гольджи. Доставка вирионов к внешней мембране осуществляется цитоплазматическими пузырьками [25, 29, 32, 38, 48, 51].

Поверхностные гликопротеины буньявирусов имеют эпитопы для нейтрализующих и антигемагглютинирующих антител. Нуклеокапсидный белок содержит антигенную детерминанту для комплементсвязывающих антител [48].

Природным резервуаром вирусов рода *Hantavirus* являются различные виды грызунов (*Rodentia*), у которых инфекция протекает бессимптомно, но выделения у них содержат вирус в титре, достаточном для заражения

Таблица 1.2.23

Характеристики сегментов генома представителей сем. *Bunyaviridae*

Род	Консенсус консервативных 5'-концов вирионных РНК	Сегменты генома					
		L		M		S	
		размер, н.о.	кодируемые белки*	размер, н.о.	кодируемые белки*	размер, н.о.	кодируемые белки*
Orthobunyavirus	5'-AGUAGUGUGCU	6870–6980	L (259 кДа) (+)	4460–4530	Gn (32 кДа) (+); NSm (18 кДа) (+); Gc (110 кДа) (+)	960–980	N (26 кДа) (+); NSs (11 кДа) (+)
Hantavirus	5'-UAGUAGUAGAC	6530–6560	L (247 кДа) (+)	3620–3700	Gc (70 кДа) (+); Gn (55 кДа) (+)	1700–2060	N (48 кДа) (+)
Nairovirus	5'-UCUCAAAGA	12 260	L (459 кДа) (+)	4890	Gn (35 кДа) (+); Gc (73 кДа) (+)	1710	N (50 кДа) (+)
Phlebovirus	5'-ACACAAAG	6400–6420	L (241 кДа) (+)	3230–4220	Gc (72 кДа) (+); Gn (67 кДа) (+)	1690–1870	N (28 кДа) (+); NSs (32 кДа) (-)
Tospovirus	5'-AGAGCAAU	8780–8900	L (332 кДа) (+)	4820–4970	Gn (46 кДа) (+); Gc (75 кДа) (+); NSm (37 кДа) (-)	2920–2990	N (29 кДа) (+); NSs (52 кДа) (-)

* Белки перечислены, начиная с 5′-конца плюс-цепи мРНК; (+) означает, что мРНК соответствующего белка является РНК$^+$, (-) — РНК$^-$ (для амбиполярных геномов).

людей аэрозольным и контактным путями [2, 3, 34, 47]. Хантавирусы — этиологические агенты тяжёлых вирусных инфекций: геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) (см. пар. 2.3.11.1.2.1) и кардиопульмонарного синдрома (в Северной и Южной Америке) (см. пар. 2.3.11.1.2.2). В последнем случае смертность может приближаться к 50% [28, 30], а для вирусов серотипа Андес описана передача от человека к человеку [50]. Для Российской Федерации актуальны серотипы Добрава-Белград, Пуумала, Тула (для европейской части страны и некоторых регионов Сибири), Артыбаш, Река Лена (для Сибири), Хантаан, Сеул, Хабаровск, Владивосток и Топографов (для Дальнего Востока) [3, 10, 14, 15, 36, 55]. Вариабельность вирусов связана главным образом не с территориальным размещением природных очагов, а с видовой принадлежностью позвоночных хозяев-грызунов (см. табл. 1.2.19). На территории одного очага могут циркулировать различные варианты вируса [2, 3, 10].

Род *Nairovirus* включает не менее 30 вирусов, относящихся к 8 антигенным группам [9, 10, 48], в том числе 6 вирусов изолированы в России и странах СНГ (см. табл. 1.2.20): Иссык-Куль, Гарм, ККГЛ, Парамушир, Сахалин, Рукутама (последние три вируса выделены на тихоокеанских островах из иксодовых клещей *Ixodes uriae*, собранных на птичьих базарах) [1, 6, 9, 10, 12, 16, 17, 48]. Все вирусы рода передаются иксодоидными клещами (*Parasitiformes*, *Ixodoidea*); три из известных вирусов передаются мокрецами и лишь один (вирус Дугбе) изолирован от комаров (*Aedes aegypti* в Нигерии). Природным резервуаром являются либо исключительно клещи (например, вирусы серогруппы ККГЛ), либо домашние животные и мышевидные грызуны (например, вирусы серогруппы Тиафора). Наибольшее ветеринарное значение имеет вирус болезни овец Найроби, а медицинское — вирус ККГЛ (пар. 2.3.10.4.2.1). У вируса ККГЛ выявлено 8 генотипов, имеющих географическую приуроченность: 1) Греция; 2) Сенегал — Мавритания — Иран; 3) Сенегал — Мавритания — Южная Африка; 4) Нигерия — ЦАР; 5) Уганда; 6) Центральная Азия — Китай; 7) Мадагаскар — Иран — Пакистан; 8) Европа (Россия — Албания — Югославия — Болгария) — Турция [33, 46]. К роду недавно отнесен вирус Иссык-Куль — этиологический агент одноцветной лохоретки (см. пар. 2.3.10.4.2.4), известной в Таджикистане и других республиках Центральной Азии (Альховский С.В.,

Львов Д.К., Щелканов М.Ю. и др. «Вопросы вирусологии», 2013, № 5; в печати).

Род *Orthobunyavirus* (прототипный представитель — вирус Буньямвера) включает по крайней мере 158 вирусов, которые сгруппированы в 53 серотипа и 19 антигенных комплексов (см. табл. 1.2.21). Современная классификация ортобуньявирусов является «подвижной системой» в том смысле, что в процессе накопления новых данных некоторые вирусы сводятся в синонимы (как это произошло, например, с вирусами Батаи и Чалово [21]; Тягиня и Лумбо [53]); некоторые, ранее считавшиеся штаммами, наоборот, приобретают самостоятельный статус (например, вирус Хатанга) [5, 13]; изолируются новые ортобуньявирусы (например, вирус Хурдун от лысух (*Fulica atra*) в дельте Волги); выделяются новые серотипы и антигенные комплексы. В связи с накоплением молекулярно-генетических данных становится понятно, что некоторые вирусы представляют собой генетические реассортанты: например, африканский вирус Нгари имеет М-сегмент евразийского вируса Батаи [20].

Ареал ортобуньявирусов включает Африку (34 известных вируса), Северную (28) и Южную Америку (76), Австралию (7), Азию (20) и Европу (7) — см. табл. 1.2.21. Пять вирусов изолированы в России: Батаи (см. пар. 2.3.10.1.3.1), зайца-беляка, Инко, Тягиня и Хатанга (см. пар. 2.3.10.1.3.6) и Хурдун [6–13].

Абсолютное большинство представителей рода *Orthobunyavirus* (124 вирусов) изолированы от кровососущих комаров (*Diptera*, *Culicidae*); 1 (вирус Гуама) — от москитов (*Diptera*, *Phlebotomidae*); 12 — от мокрецов (*Diptera*, *Ceratopogonidae*); 1 (вирус зайца-беляка) — от мошек (*Diptera*, *Simulidae*); 2 (вирусы Джеймстаун-Каньон и Кейстоун) — от слепней (*Diptera*, *Tabanidae*); 1 (вирус Каенг-Хой) — от паразитических клопов (*Hemiptera*, *Cimicidae*), собранных с летучих мышей; 2 (вирусы Бахиг, Матрух) — от иксодовых клещей (*Parasitiformes*, *Ixodidae*); 1 (вирус Бакау) — от аргасовых клещей (*Parasitiformes*, *Argasidae*).

Природным резервуаром ортобуньявирусов является широкий круг млекопитающих, включая зайцеобразных (*Lagomorpha*), летучих мышей (*Chiroptera*), обезьян (*Anthropoidea*), сельскохозяйственных животных. Роль птиц в циркуляции вирусов этого рода относительно невелика, однако, по имеющимся данным, вирус Хурдун связан исключительно с птицами в дельте Волги (в частности, с лысухами *Fulica atra* (Альховский С.В., Львов Д.К., Щетинин А.М. и др. «Вопросы вирусологии», 2013, № 4; в печати)). Наибольшее медицинское значение имеют в Африке вирусы Буньямвера, Бвамба, Гермистон, Илеша, Шуни (см. пар. 2.3.10.1.3.2); в Северной Америке — Кэш-Валли, Тенсав, Нортвей, Тлакотальпан, Форт-Шерман (см. пар. 2.3.10.1.3.3), в Южной Америке — Гуароа, Такайюма, Ксингу, Тукундуба (см. пар. 2.3.10.1.3.4), а также лихорадки из серокомплекса С (см. пар. 2.3.10.1.3.5); в Евразии — Батаи (см. пар. 2.3.10.1.3.1) и вирусы серокомплекса калифорнийского энцефалита (см. пар. 2.3.10.1.3.6) [6–13, 16, 22, 23, 29, 44, 48]. Антропогенные преобразования внешней среды, а также интенсификация потоков грузо- и пассажироперевозок повышают риск проникновения экзотических видов членистоногих переносчиков на новые территории с последующим формированием новых природных очагов арбовирусных инфекций. Так, сообщается об изоляции вируса Ла-Кросс от комаров *Aedes albopictus*, интродуцированных в США из Японии с импортированными машинами и широко распространившихся в антропогенных биоценозах Северной Америки [31].

Род *Phlebovirus* включает не менее 44 вирусов, сгруппированных в 14 серотипов и 6 крупных антигенных комплексов (см. табл. 1.2.22). Антигенный комплекс Укуниеми имел статус отдельного рода [10, 48]. Переносчиками флебовирусов являются преимущественно москиты (21 вирусов). Кроме того, флебовирусы изолированы из иксодовых клещей (12 вирусов из антигенных комплексов Бханджа, Укуниеми, Хуаянгшан и Хасан), аргасовых клещей (3 вируса из антигенного комплекса Укуниеми), комаров (вирусы Икоараки, Чагрес и лихорадки Рифт-Валли) и мокрецов (вирус лихорадки Рифт-Валли). Природным резервуаром вирусов среди позвоночных являются грызуны, копытные, птицы. Наибольшее медицинское

значение имеют вирусы европейских (Сицилия, Неаполь, Тоскана) (см. пар. 2.3.10.3.1.1) и южноамериканских (Аленкер, Кандиру, Пунта-Торо, Чагрес) (см. пар. 2.3.10.3.1.2) москитных лихорадок, а также вирусы Бханджа (см. пар. 2.3.10.4.2.3) и лихорадки Рифт-Валли (пар. 2.3.10.1.3.8) (Альховский С.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. и др. «Вопросы вирусологии», 2013, № 5; в печати).

Вирусы рода *Tospovirus* поражают двудольные — *Dicotyledones* (главным образом, паслёновые (*Solanaceae*) и тыквенные (*Cucurbitaceae*)) и однодольные — *Monocotyledones* (IYSV) растения. Основные признаки заболевания — жёлтые или некротические пятна в форме концентрических колец на листьях; на стеблях появляются некротические полоски в форме «штрихов» и «царапин»; всходы остаются малорослыми (у некоторых чувствительных сортов наблюдается полное отмирание конуса нарастания); урожайность резко снижается; на плодах появляются хлоротичные пятна или даже крупные участки поверхности с изменённой окраской, которые быстро некротизируются; семена внутри поражённых плодов могут темнеть, вплоть до полной черноты [26, 27, 43]. Переносчиками и хозяевами тосповирусов являются трипсы (*Thysanoptera*) — отряд небольших (0,5–14 мм, обычно 1–2 мм) насекомых-вредителей растений с элементами колониального поведения. Тосповирусы репродуцируются в тканях трипсов, распространяются в их популяциях трансовариальным, трансфазовым и половым путём и проникают в ткани растений при питании трипсов соками растений [18, 52].

Среди неклассифицированных до сих пор представителей сем. *Bunyaviridae* насчитывается около 40 вирусов, среди которых имеются и актуальные с точки зрения медицины вирусы: Тамды (переносчики — иксодовые клещи, резервуар среди позвоночных неизвестен; см. пар. 2.3.10.4.2.5); Чим (изолирован от аргасовых клещей, природный резервуар неизвестен) [6, 9, 10, 12, 16, 35, 40–42].

Литература

1. *Аристова В.А., Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю., Львов Д.К.* Экология вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки и особенности клиники на территории России и сопредельных стран // Вопр. вирусол. — 2001. — № 4. — С. 7–15.
2. *Богданова С., Гавриловская И., Бойко В. и др.* Персистирующая инфекция, вызванная вирусом ГЛПС у рыжих полевок — природных хозяев вируса // Журн. микробиол. — 1987. — Т. 49. — № 4. — С. 99–106.
3. *Деконенко А.Е., Ткаченко Е.А.* Хантавирусы и хантавирусные инфекции // Вопр. вирусол. — 2004. — № 3. — С. 40–44.
4. *Кузьмина К.Е., Забережный А.Д., Бутенко А.М.* Молекулярно-генетический анализ штаммов вируса Тягиня // Вопр. вирусол. — 2012. — Т. 57. — № 3. — С. 27–30.
5. *Лаврентьев М.В., Прилипов А.Г., Львов С.Д., Львов Д.К.* Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей штаммов вируса Хатанга — нового представителя серокомплекса калифорнийского энцефалита, изолированных в различных регионах Российской Федерации // Вопр. вирусол. — 2008. — Т. 53. — № 6. — С. 25–29.
6. *Львов Д.К.* Рождение и развитие вирусологии — история изучения новых и возвращающихся вирусных инфекций // Вопр. вирусол. — 2012. — Прил. 1. — С. 5–20.
7. *Львов Д.К., Аристова В.А., Бутенко А.М. и др.* Вирусы серогруппы калифорнийского энцефалита и вызываемые ими заболевания: клинико-эпидемиологическая характеристика, географическое распространение, методы вирусологической и серологической диагностики: Метод. пособ. — М.: РАМН, 2003. — 41 с.
8. *Львов С.Д., Громашевский В.Л., Львов Д.К. и др.* Распространение вирусов серогруппы калифорнийского энцефалита (Bunyaviridae, Bunyavirus) в северных широтах России // Вопр. вирусол. — 1997. — № 5. — С. 229–235.
9. *Львов Д.К., Дерябин П.Г., Аристова В.А. и др.* Атлас распространения возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации. — М.: НПЦ МЗ РФ, 2001. — 192 с.
10. *Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я.* Арбовирусы и арбовирусные инфекции. — М.: Медицина, 1989. — 336 с.
11. *Львов С.Д., Митчелл К.Д., Громашевский В.Л. и др.* Природные очаги вирусов серогруппы калифорнийского энцефалита в различных ландшафтных зонах Средней и Западной Сибири // ВИНИТИ. Итоги науки и техники. — Т. 27. — М., 1992. — С. 30–38. — (Сер. Вирусология).
12. *Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Громашевский В.Л.* Влияние климатических факторов на циркуляцию природно-очаговых вирусных инфекций в Северной Евразии // В сб.: Изменение климата и здо-

ровье населения России в XXI веке. Тр. Междун. сем. (Москва, Россия, 5–6 апреля 2004 г.). — М.: АдамтЪ, 2004. — С. 84–105.
13. *Поглазов А.Б., Шляпникова О.В., Прилипов А.Г.* Характеристика нового генотипа вируса Хатанга // Вестн. Рос. акад. мед. наук. — 2011. — № 5. — С. 45–49.
14. *Слонова Р.А., Компанеец Г.Г., Подогова Л.М. и др.* Циркуляция хантавируса Сеул в популяциях синантропных грызунов и его значение в заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Приморском крае // Вопр. вирусол. — 1999. — № 5. — С. 213–217.
15. *Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К.* Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в России — проблема XXI века // В сб.: Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций. Матер. научн. конф. (Москва, РАМН; 24 февраля 2011 г.). — М., 2011. — С. 163–175.
16. *Щелканов М.Ю., Громашевский В.Л., Львов Д.К.* Роль эколого-вирусологического районирования в прогнозировании влияния климатических изменений на ареалы арбовирусов // Вестн. РАМН. — 2006. — № 2. — С. 22–25.
17. *Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Москвина Т.М. и др.* Выявление циркуляции вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки в предгорных степях Северного Кавказа // Вопр. вирусол. — 2005. — Т. 50. — № 5. — С. 9–15.
18. *Abe H., Tomitaka Y., Shimoda T. et al.* Antagonistic plant defense system regulated by phytohormones assists interactions among vector insect, thrips and a Tospovirus // Plant. Cell Physiol. — 2012. — V. 53. — № 1. — P. 204–212.
19. *Blakqori G., Lowen A.C., Elliott R.M.* The small genome segment of Bunyamwera orthobunyavirus harbours a single transcription-termination signal // J. Gen. Virol. — 2012. — V. 93. — Pt. 7. — P. 1449–1455.
20. *Briese T., Bird B., Kapoor V. et al.* Batai and Ngari viruses: M segment reassortment and association with severe febrile disease outbreaks in East Africa // J. Virol. — 2006. — V. 80. — № 11. — P. 5627–5630.
21. *Brummer-Korvenkontio M.* Batai (Calovo) arbovirus neutralising antibodies in Finland // Ann. Med. Exp. Biol. Fenn. — 1973. — V. 51. — № 4. — P. 158–161.
22. *Calisher C.H.* Taxonomy, classification and geographic distribution of California serogroup Bunyaviruses // In: California serogroup viruses. — New York: Publ. A.R. Liss Inc., 1983. — P. 1–16.
23. *Calisher C.H., Gutierrez E., Francy D.B. et al.* Identification of hitherto unrecognized arboviruses from Ecuador: members of serogroups B, C, Bunyamwera, Patois, and Minatitlan // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1983. — V. 32. — № 4. — P. 877–885.
24. *Casals J., Whitman L.* A new group of arthropod-borne viruses. The Bunyamwera group // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1960. — V. 9. — P. 73–77.
25. *Cetre-Sossah C., Zeller H., Grandadam M. et al.* Genome analysis of Rift Valley fever virus, Mayotte // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 6. — P. 969–971.
26. *Culbreath A.K., Srinivasan R.* Epidemiology of spotted wilt disease of peanut caused by Tomato spotted wilt virus in the southeastern U.S. // Virus Res. — 2011. — V. 159. — № 2. — P. 101–109.
27. *Debreczeni D.E., Ruiz-Ruiz S., Aramburu J. et al.* Detection, discrimination and absolute quantitation of Tomato spotted wilt virus isolates using real time RT-PCR with TaqMan(®)MGB probes // J. Virol. Methods. — 2011. — V. 176. — № 1–2. — P. 32–37.
28. *Duchin J., Koster F.T., Peters C.J. et al.* Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease // New Engl. J. Med. — 1994. — V. 330. — № 14. — P. 949–955.
29. *Elliott R.M.* The Bunyaviridae: concluding remarks and future prospects // In: The Bunyaviridae. — New York: Plenum Press, 1996. — P. 295–332.
30. *Fulhorst C.F., Monroe M.C., Salas R.A. et al.* Isolation, characterization and geographic distribution of Cano Delgadito virus, a newly discovered South American hantavirus (family Bunyaviridae) // Virus Res. — 1997. — V. 51. — P. 159–171.
31. *Gerhardt R.R., Gottfried K.L., Apperson C.S. et al.* First isolation of La Crosse virus from naturally infected Aedes albopictus // Emerg. Infect. Dis. — 2001. — V. 7. — № 5. — P. 807–811.
32. *Guu T.S., Zheng W., Tao Y.J.* Bunyavirus: structure and replication // Adv. Exp. Med. Biol. — 2012. — V. 726. — P. 245266.
33. *Hewson R., Chamberlain J., Mioulet V. et al.* Crimean-Congo haemorrhagic fever virus: sequence analysis of the small RNA segments from a collection of viruses world wide // Virus Res. — 2004. — V. 102. — № 2. — P. 185–189.
34. *Heyman P., Thoma B.R., Marie J.L. et al.* In search for factors that drive Hantavirus epidemics // Front. Physiol. — 2012. — V. 3. — P. 237.
35. *Hubalek Z., Rudolf I.* Tick-borne viruses in Europe // Parasitol. Res. — 2012. — V. 111. — № 1. — P. 9–36.
36. *Kariwa H., Lokugamage K., Lokugamage N. et al.* A comparative epidemiological study of hantavirus infection in Japan and Far East Russia // Jpn. J. Vet. Res. — 2007. — V. 54. — № 4. — P. 145–161.
37. *Lee H.W., Lee P.W., Johnson K.M.* Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever // J. Infect Dis. — 1978. — V. 137. — P. 298–308.
38. *Lowen A.C., Elliott R.M.* Mutational analyses of the nonconserved sequences in the Bunyamwera Orthobunyavirus S segment untranslated regions //

Virology. — 2005. — V. 79. — № 20. — P. 12861–12870.
39. *Lozach P.Y., Kuhbacher A., Meier R. et al.* DC-SIGN as a receptor for phleboviruses // Cell Host Microbe. — 2011. — V. 10. — № 1. — P. 75–88.
40. *Lvov D.K., Karas F.R., Timofeev E.M. et al.* «Issyk-Kul» virus, a new arbovirus isolated from bats and Argas (Carios) vespertilionis (Latr., 1802) in the Kirghiz S.S.R // Arch. Gesamte. Virusforsch. — 1973. — V. 42. — № 2. — P. 207–209.
41. *Lvov D.K., Leonova G.N., Gromashevsky V.L. et al.* Khasan virus, a new ungrouped bunyavirus isolated from Haemaphysalis longicornis ticks in the Primorie region // Acta Virol. — 1978. — V. 22. — № 3. — P. 249–252.
42. *Lvov D.K., Sidorova G.A., Gromashevsky V.L. et al.* Virus «Tamdy» — a new arbovirus, isolated in the Uzbee S.S.R. and Turkmen S.S.R. from ticks Hyalomma asiaticum asiaticum Schulee et Schlottke, 1929, and Hyalomma plumbeum plumbeum Panzer, 1796 // Arch. Virol. — 1976. — V. 51. — № 1–2. — P. 15–21.
43. *Ma H., Song C., Borth W. et al.* Modified expression of alternative oxidase in transgenic tomato and petunia affects the level of tomato spotted wilt virus resistance // BMJ Biotechnol. — 2011. — № 11. — P. 96.
44. *Malkova D., Holubova J., Cerny V. et al.* Estero real virus: a new virus isolated from argasid ticks Ornithodoros tadaridae in Cuba // Acta Virol. — 1985. — V. 29. — № 3. — P. 247–250.
45. *McMullan L.K., Folk S.M., Kelly A.J. et al.* A new phlebovirus associated with severe febrile illness in Missouri // New Engl. J. Med. — 2012. — V. 367. — № 9. — P. 834–841.
46. *Meissner J.D., Seregin S.S., Seregin S.V. et al.* Complete L segment coding-region sequences of Crimean Congo hemorrhagic fever virus strains from the Russian Federation and Tajikistan // Arch. Virol. — 2006. — V. 151. — № 3. — P. 465–475.
47. *Palma R.E., Polop J.J., Owen R.D. et al.* Ecology of rodent-associated hantaviruses in the Southern Cone of South America: Argentina, Chile, Paraguay, and Uruguay // J. Wildl. Dis. — 2012. — V. 48. — № 2. — P. 267–281.
48. *Plyusnin A., Beaty B.J., Elliott R.M. et al.* Family Bunyaviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 725–740.
49. *Popugaeva E., Witkowski P.T., Schlegel M. et al.* Dobrava-Belgrade hantavirus from Germany shows receptor usage and innate immunity induction consistent with the pathogenicity of the virus in humans // PLoS One. — 2012. — V. 7. — № 4. — P. e35587.
50. *Rowe R.K., Pekosz A.* Bidirectional virus secretion and nonciliated cell tropism following Andes virus infection of primary airway epithelial cell cultures // J. Virol. — 2006. — V. 80. — № 3. — P. 1087–1097.
51. *Saeed M.F., Li L., Wang H. et al.* Phylogeny of the Simbu serogroup of the genus Bunyavirus // J. Gen. Virol. — 2001. — V. 82. — P. 2173–2181.
52. *Srinivasan R., Sundaraj S., Pappu H.R. et al.* Transmission of Iris yellow spot virus by Frankliniella fusca and Thrips tabaci (Thysanoptera: Thripidae) // J. Econ. Entomol. — 2012. — V. 105. — № 1. — P. 40–47.
53. *Vapalahti O., Plyusnin A., Cheng Y. et al.* Inkoo and Tahyna, the European California serogroup bunyaviruses: sequence and phylogeny of the S RNA segment // J. Gen. Virol. — 1996. — V. 77 (Pt. 8). — P. 1769–1774.
54. *Xiao X., Feng Y., Zhu Z. et al.* Identification of a putative Crimean-Congo hemorrhagic fever virus entry factor // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2011. — V. 411. — № 2. — P. 253–258.
55. *Zou Y., Xiao Q.Y., Dong X. et al.* Genetic analysis of hantaviruses carried by reed voles Microtus fortis in China // Virus Res. — 2008. — V. 137. — № 1. — P. 122–128.

1.2.2.5.5. Гепивирусы (*Hepeviridae*)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от названия прототипного вируса — HEPatitis E virus. *Hepeviridae* включает единственный род ***Hepevirus***: вирус гепатита E (HEV — hepatitis E virus) (прототипный); вирус гепатита E птиц (AHEV — avian hepatitis E virus); вирус гепатита E крыс (RatHEV — rat hepatitis E virus) [21].

Вирион гепивирусов лишён оболочки, имеет икосаэдрическую симметрию, но на ЭМ-фотографиях выглядит округлой частицей с диаметром 27–34 нм (рис. 1.2.55); ρ_{CsCl} = 1,35–1,40 г/см^3; ρ_{gly} = 1,29 г/см^3; $s_{20,w}$ = 183 S. Основным компонентом вириона является капсидный белок CP (72 кДа), каждая молекула которого участвует в формировании трёх структурных элементов капсида: основной поверхности (CP/S), цоколя приподнятой части (трёхслойный домен CP/P1) и «шипа» (двухслойный домен CP/P2). Кроме того, в состав вириона — в гораздо меньших количествах — входит небольшой иммунореактивный белок с p12,5. Гепивирусы инактивируются на 50% после инкубации 1 ч при 56 °C и на 96% — при 60 °C. Суспензия ткани печени инфицированных пациентов сохраняет инфекционность после

обработки хлороформом в течение нескольких часов. Однако инфекционная активность падает на 3 lg после обработки 0,05% Tween-20; 0,1% NP40 и 0,05% формалином [21].

Геном гепивирусов представлен 5′-^{m7}G-кэпированной и 3′-полиаденилированной оцРНК$^+$ (7,2 тыс. н.о. у HEV и RatHEV; 6,6 тыс. н.о. — у AHEV). ORF1 имеет 5′-проксимальное расположение и кодирует протяжённый полипептид, расщепляемый затем на индивидуальные неструктурные белки вирусной протеазой. Последовательность индивидуальных белков в полипептиде-предшественнике: Mtr (с активностью гуанидинтрансферазы) — Pro (папаинподобная цистеиновая) — Hel — RdRp. Ряд дополнительных продуктов протеолиза этого полипептида имеет неустановленную пока функцию. ORF2 расположена на 3′-конце генома, перед сайтом полиаденилирования, и кодирует структурный белок CP. ORF3 перекрывает ORF2 и кодирует фосфорилируемый белок (113–114 а.о.), функция которого неизвестна. Репликация генома происходит в цитоплазме инфицированной клетки и включает синтез посредством вирусной RdRp гРНК$^-$, которая затем служит матрицей для синтеза новых гРНК$^+$. На матрице гРНК$^-$ синтезируется бицистронная сгмРНК, включающая ORF2 и ORF3 [15, 21, 28].

Гепивирусы распространяются фекально-оральным путём. Клеточными рецепторами для HEV являются гепарансульфатпротеогликаны [18]. Инфекция HEV у людей протекает, как правило, бессимптомно. Эпидемические вспышки гепатита Е возникают в странах с тропическим и субтропическим климатом. В остальных регионах мира имеют место спорадические случаи, чаще всего связанные с заносами из эндемичных регионов [1–4, 23, 25]. Известны 4 генотипа HEV: 1-й генотип распространён в Юго-Восточной, Центральной и Средней Азии, Индии и Африке; 2-й — в Мексике и Африке; 3-й — в Европе, Средней Азии, Японии, Австралии, Новой Зеландии, Северной Америке и Аргентине; 4-й — на юге Китая и в Японии [21, 25]. Генотипы 1 и 2 практически не выходят за пределы человеческой популяции, а генотипы 3 и 4 часто встречаются у домашних и диких животных [21, 29].

Серьёзную опасность HEV представляет для беременных женщин, у которых эта инфекция протекает крайне тяжело (особенно во II и III триместре беременности) с высокой смертностью (до 20%). Вирус способен преодолевать плацентарный барьер, вызывать гибель плода и неонатальные заболевания [1–5, 19].

Естественный резервуар гепивирусов находится в дикой природе [1, 2, 8, 12, 15]. Показано, что HEV широко циркулируют в популяциях домашних и диких свиней [9, 10, 20, 24]. Антитела против антигенов HEV обнаружены у многих видов позвоночных: сельскохозяйственных животных, птиц, грызунов [11, 12, 13–15, 26, 28]. При этом многие варианты от европейских крыс существенно отличаются от человеческих, что позволяет выделить RatHEV в отдельный вид [16, 17].

AHEV широко распространён по крайней мере среди кур, например в США более 70%

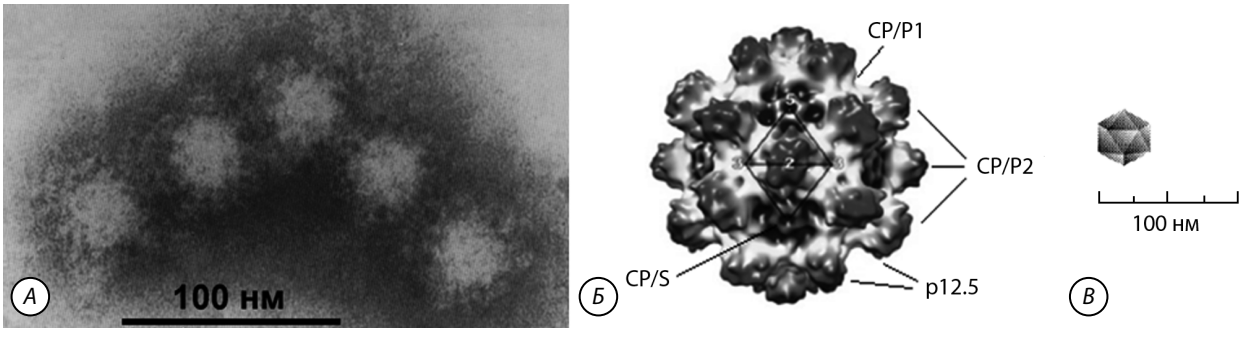


Рис. 1.2.55. Морфология вириона представителей *Hepeviridae* [12, 27]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов HEV (*Hepevirus*); *Б* — расположение субъединиц вириона (подробно см. в тексте); *В* — схематическое изображение вириона

птичников и 30% особей имеют специфические антитела против AHEV [6, 21]. Известны три генотипа AHEV: первый циркулирует в Австралии, второй — в Америке, третий — в Европе [7, 27, 30].

Литература

1. *Львов Д.К.* Вирусные гепатиты // Вестн. РАМН. — 1996. — № 6. — С. 25–30.
2. *Львов Д.К.* Вирусные гепатиты от А до G и далее // ЖМЭИ. — 1997. — № 1. — С. 70–77.
3. *Онищенко Г.Г., Фаворов М.О., Львов Д.К.* Распространение и этиологическая структура вирусных гепатитов в климатогеографических областях с высоким риском инфицирования // ЖМЭИ. — 1992. — № 11–12. — С. 22–24.
4. *Acharya S.K., Panda S.K.* Hepatitis E virus: epidemiology, diagnosis, pathology and prevention // Trop. Gastroenterol. — 2006. — V. 27. — № 2. — P. 63–68.
5. *Aggarwal R.* Hepatitis E and pregnancy // Ind. J. Gastroenterol. — 2007. — V. 26. — P. 3–5.
6. *Agunos A.C., Yoo D., Youssef S.A. et al.* Avian hepatitis E virus in an outbreak of hepatitis-splenomegaly syndrome and fatty liver haemorrhage syndrome in two flaxseed-fed layer flocks in Ontario // Avian Pathol. — 2006. — V. 35. — № 5. — P. 404–412.
7. *Bilic I., Jaskulska B., Basic A. et al.* Sequence analysis and comparison of avian hepatitis E viruses from Australia and Europe indicate the existence of different genotypes // J. Gen. Virol. — 2009. — V. 90. — Pt. 4. — P. 863–873.
8. *Boadella M., Casas M., Martín M. et al.* Increasing contact with hepatitis E virus in red deer, Spain // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 12. — P. 1994–1996.
9. *Bouquet J., Tesse S., Lunazzi A. et al.* Close similarity between sequences of hepatitis E virus recovered from humans and swine, France, 2008–2009 // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 11. — P. 2018–2025.
10. *Caron M., Enouf V., Than S.C. et al.* Identification of genotype 1 hepatitis E virus in samples from swine in Cambodia // J. Clin. Microbiol. — 2006. — V. 44. — № 9. — P. 3440–3442.
11. *Emerson S.U., Purcell R.H.* Hepatitis E virus // In: Fields Virology / Eds. D.M. Knipe, P.M. Holley. — 5th ed. — Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2007. — P. 3047–3058.
12. *He J., Innis B.L., Shrestha M.P. et al.* Evidence that rodents are a reservoir of hepatitis E virus for humans in Nepal // J. Clin. Microbiol. — 2006. — V. 44. — № 3. — P. 1208.
13. *Hirano M., Ding X., Li T.C. et al.* Evidence for widespread infection of hepatitis E virus among wild rats in Japan // Hepatol. Res. — 2003. — V. 27. — № 1. — P. 1–5.
14. *Huang F.F., Sun Z.F., Emerson S.U. et al.* Determination and analysis of the complete genomic sequence of avian hepatitis E virus (avian HEV) and attempts to infect rhesus monkeys with avian HEV // J. Gen. Virol. — 2004. — V. 85. — P. 1609–1618.
15. *Huang F., Yu W., Hua X. et al.* Seroepidemiology and molecular characterization of hepatitis E Virus in Macaca mulatta from a village in Yunnan, China, where infection with this virus is endemic // Hepat. Mon. — 2011. — V. 11. — № 9. — P. 745–749.
16. *Johne R., Dremsek P., Kindler E. et al.* Rat hepatitis E virus: geographical clustering within Germany and serological detection in wild Norway rats (Rattus norvegicus) // Infect. Genet. Evol. — 2012. — V. 12. — № 5. — P. 947–956.
17. *Johne R., Heckel G., Plenge-Bönig A. et al.* Novel hepatitis E virus genotype in Norway rats, Germany // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 9. — P. 1452–1455.
18. *Kalia M., Chandra V., Rahman S.A. et al.* Heparan sulfate proteoglycans are required for cellular binding of the hepatitis E virus ORF2 capsid protein and for viral infection // J. Virol. — 2009. — V. 83. — № 24. — P. 12714–12724.
19. *Khuroo M.S., Kamili S., Jameel S.* Vertical transmission of hepatitis E virus // Lancet. — 1995. — V. 345. — № 8956. — P. 1025–1026.
20. *Lee S.-H., Kang S.-H., Kim D.-Y. et al.* Detection of swine hepatitis E virus in the porcine hepatic lesion in Jeju Island // J. Vet. Sci. — 2007. — V. 8. — № 1. — P. 51–55.
21. *Meng X.J., Anderson D.A., Arankalle V.A. et al.* Family Hepeviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds/ A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 1021–1028.
22. *Purcell R.H., Engle R.E., Rood M.P. et al.* Hepatitis E virus in rats, Los Angeles, California, USA // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 12. — P. 2216–2222.
23. *Purdy M.A., Dell'Amico M.C., Gonzales J.L. et al.* Human and porcine hepatitis E viruses, southeastern Bolivia // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 2. — P. 339–340.
24. *Rutjes S.A., Lodder W.J., Lodder-Verschoor F. et al.* Sources of hepatitis E virus genotype 3 in The Netherlands // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 3. — P. 381–387.
25. *Sanford B.J., Emerson S.U., Purcell R.H. et al.* Serological Evidence for a Hepatitis E Virus-Related Agent in Goats in the United States // Transbound. Emerg. Dis. — 2012. — P. doi: 10.1111/tbed.12001.
26. *Sprygin A.V., Nikonova Z.B., Zinyakov N.G.* Avian hepatitis E virus identified in Russian chicken flocks

exhibits high genetic divergence based on the ORF2 capsid gene // Avian. Pathol. — 2012.
27. *Ticehurst J., Rhodes L.L. Jr., Krawczynski K. et al.* Infection of owl monkeys (Aotus trivirgatus) and cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis) with hepatitis E virus from Mexico // J. Infect. Dis. — 1992. — V. 165. — № 5. — P. 835–845.
28. *Vitral C.L., Pinto M.A., Lewis-Ximenez L.L. et al.* Serological evidence of hepatitis E virus infection in different animal species from the Southeast of Brazil // Mem. Inst. Oswaldo Cruz. — 2005. — V. 100. — № 2. — P. 117–122.
29. *Zhang W., Hua X., Shen Q. et al.* Identification of genotype 4 Hepatitis E virus binding proteins on swine liver cells // Virol. J. — 2011. — № 8. — P. 482.
30. *Zhao Q., Zhou E.M., Dong S.W. et al.* Analysis of avian hepatitis E virus from chickens, China // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 9. — P. 1469–1472.

1.2.2.5.6. Дельтавирусы (*Deltavirus*)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Дельтавирус, или вирус гепатита D (HDV — hepatitis D virus), был открыт M. Rizzetto и соавт. (1977), когда с помощью иммунофлуоресцентного анализа они обнаружили новый антиген, названный δAg (дельта-антиген), в ядрах гепатоцитов HBsAg-позитивных пациентов с хроническим гепатитом [14]. HDV является единственным представителем отдельного рода *Deltavirus*, не включённого ни в одно семейство [10]. На сегодняшний день известны 8 генотипов: HDV-1 циркулирует в Европе, США и Китае; HDV-2 — в Японии; HDV-3 — в Южной Америке; HDV-4 — на Тайване и в Японии; HDV-{5..8} — в Африке [1, 5, 8, 10, 12, 15].

Вирион HDV представляет собой сферическую частицу со средним диаметром 36–43 нм, липидной оболочкой (рис. 1.2.56, *А*) и ρ_{CsCl} = 1,24 г/см^3. Поверхностные антигены HDV являются белками вируса-помощника — вируса гепатита B (HBV — hepatitis B virus): S-HBsAg, M-HBsAg (preS2-HBsAg) и L-HBsAg (preS1-HBsAg). Пропорция S:M:L-HBsAg молекул в вирионе HDV составляет 95:5:1, а в вирионе HBV — 4:1:1. Нуклеокапсид (19 нм), тип симметрии которого точно не определён, образован комплексом вирусной РНК с HDAg, представленного двумя изоформами: S-HDAg (p24) и L-HDAg (p27) (см. рис. 1.2.56, *Б*) [3, 4, 10, 13, 17].

Геном HDV состоит из ковалентно замкнутой кольцевой РНК$^-$ (1700 н.о.) негативной полярности, которая имеет многочисленные автокомплементарные участки, занимающие около 70% длины, что позволяет ей принимать стержнеобразную форму (наподобие вироидов сем. *Pospiviroidae* — см. пар. 1.2.2.6.1).

Формирование инфекционных вирионов HDV в инфицированной клетке возможно лишь при наличии вируса-помощника (HBV). Механизм репликации генома HDV происходит в ядре инфицированной клетки и протекает по механизму симметричной репликации виро-

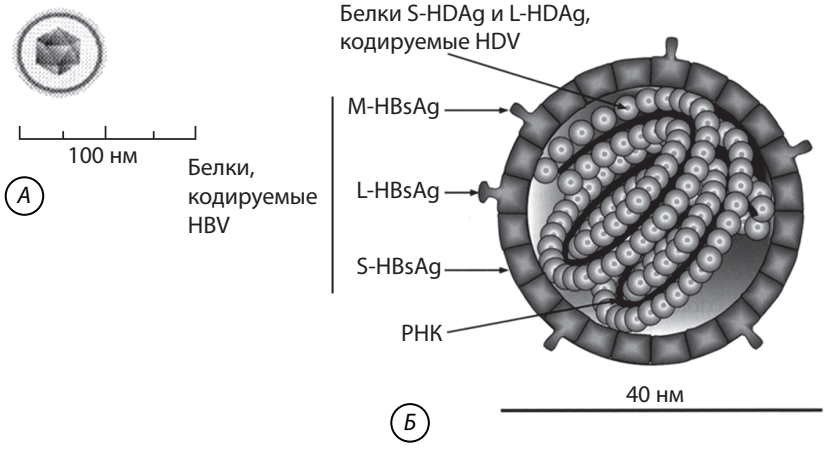


Рис. 1.2.56. Морфология вириона представителей *Deltavirus* [3, 10]:
А — схематическое изображение вириона; *Б* — структура вириона (подробно см. в тексте)

идов (см. рис. 1.2.68, *А* далее): сначала клеточная РНК-полимераза II создаёт протяжённую линейную гРНК$^+$ — копию гРНК$^-$, из которой благодаря собственной рибозимной активности, присущей как гРНК$^-$, так и гРНК$^+$, разрезается и ковалентно сшивается на концах кольцевая гРНК$^+$; затем по тому же механизму формируется кольцевая гРНК$^-$ *de novo*. Клеточный фермент — аденозиндеаминаза двуцепочечной РНК — преобразует стоп-кодон UAG в UGG, в результате чего мРНК HDAg продолжает синтезироваться до следующего стоп-кодона, и вместо S-HDAg (p24) транслируется более протяжённый (на 19 а.о. в сторону С-конца) L-HDAg (p27). Обе формы HDAg имеют сигналы ядерной локализации и благодаря наличию обогащённых аргинином фрагментов способны эффективно связываться с РНК. S-HDAg синтезируется на ранних этапах репродукции HDV и стимулирует процесс репликации вирусной РНК, а более поздний L-HDAg ингибирует этот процесс [3, 4, 10, 11, 13].

HDV является сателлитом HBV, т.е. способен к репродукции только в HBV-инфицированных клетках. В роли вируса-помощника для HDV может выступать также вирус гепатита сурков (WHV). Человек является единственным хозяином HDV. Пути передачи HDV те же, что и HBV: парентеральный, половой, перинатальный. В среднем около 5% носителей HBsAg по всему миру инфицированы HDV, но в различных регионах этот показатель варьирует в пределах 0–60% [2, 6, 9, 13]. Коинфекция HDV-HBV (т.е. одновременное инфицирование двумя вирусами) обычно приводит к развитию умеренной формы гепатита [11]. Однако суперинфекция — инфицирование дельтавирусом больных хроническим гепатитом В — приводит к быстрому развитию тяжёлых и фульминантных гепатитов [7, 16].

Литература

1. *Вязов С.О., Палади Н.Е., Мхитарян А.Л. и др.* Распространение дельта-инфекции в СССР // ЖМЭИ. — 1989. — № 10. — С. 96–101.
2. *Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г.* Парентеральные вирусные гепатиты. — М.: ГОУ ВУНМУ МЦ МЗ РФ, 2003. — 381 с.
3. *Bonino F., Heermann K.H., Rizzetto M. et al.* Hepatitis delta virus: protein composition of delta antigen and its hepatitis B virus-derived envelope // J. Virol. — 1986. — V. 58. — P. 945–950.
4. *Cunha C., Coelho A.V.* Comparative proteome analysis of a human liver cell line stably transfected with hepatitis D virus full-length cDNA // Methods Mol. Biol. — 2012. — V. 909. — P. 205–225.
5. *Deny P.* Hepatitis Delta genetic variability: from genotype I, II, III to eight major clades // In: Hepatitis Delta virus / Ed. J.L. Causey. — Heidelberg: Springer Verlag, 2006. — P. 151–157.
6. *Farci P., Niro G.A.* Clinical features of hepatitis D // Semin. Liver Dis. — 2012. — V. 32. — № 3. — P. 228–236.
7. *Govindarajan S., Chin K.P., Redeker A.G. et al.* Fulminant B viral hepatitis: role of delta agent // Gastroenterology. — 1984. — V. 86. — P. 1417–1420.
8. *Ivaniushina V., Radjef N., Alexeeva M. et al.* Hepatitis delta virus genotypes I and II cocirculate in an endemic area of Yakutia, Russia // J. Gen. Virol. — 2001. — V. 82. — P. 2709–2718.
9. *Mansour W., Malick F.Z., Sidiya A. et al.* Prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of hepatitis B and hepatitis delta virus in pregnant women and in patients in Mauritania // J. Med. Virol. — 2012. — V. 84. — № 8. — P. 1186–1198.
10. *Mason W.S., Gerlich W.H., Taylor J.M. et al.* Genus Deltavirus // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 763–766.
11. *Morante A.L., De La Cruz F., De Lope C.R. et al.* Hepatitis B virus replication in hepatitis B and D coinfection // Liver. — 1989. — V. 9. — P. 65–70.
12. *Perveen S., Nasir I., Shahid S.M. et al.* Phylogenetic analysis of HDV isolates from HBsAg positive patients in Karachi, Pakistan // Virol. J. — 2012. — V. 9. — № 1. — P. 162.
13. *Polish L.B., Gallagher M., Fields H.A. et al.* Delta Hepatitis: Molecular Biology and Clinical and Epidemiological Features // Clin. Microb. Rev. — 1993. — V. 6. — № 3. — P. 211–229.
14. *Rizzetto M., Canese M.G., Arico S. et al.* Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers // Gut. — 1977. — V. 18. — № 12. — P. 997–1003.
15. *Radjef N., Gordien E., Ivaniushina V. et al.* Molecular phylogenetic analyses indicate a wide and ancient radiation of African Hepatitis Delta Virus, suggesting a Deltavirus genus of at least seven major clades // J. Virology. — 2004. — V. 78. — № 5. — P. 2537–2544.
16. *Smedile A., Verme G., Farci P. et al.* Influence of delta infection on severity of hepatitis B // Lancet. — 1982. — V. 2. — P. 945–947.

17. *Taylor J.M., Farci P., Purcell R.H.* Hepatitis D (delta) virus // In: Fields Virology. 5th ed. / Eds.: D.M. Knipe, P.M. Howley. — Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2006. — P. 3031–3046.

1.2.2.5.7. Калицивирусы (*Caliciviridae*)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от лат. *calix* — кубок, который напоминает углубления на поверхности вириона, различимые на ЭМ-фотографиях (рис. 1.2.57). Сем. *Caliciviridae* включает 75 родов: *Lagovirus* (от лат. *Lagomorpha*, т.е. зайцеобразные, по названию отряда, которому принадлежат хозяева прототипного вируса); *Nebovirus* (по названию двух первых штаммов NEwbury и NEbraska, а также от англ. BOvine — корова — характерного хозяина вирусов этого рода); *Norovirus* (по названию прототипного NORwalk virus); *Sapovirus* (по названию прототипного SApPOro virus); *Recovirus* (от англ. Rhesus Enteric Calicivirus — калицивирус энтерита макак-резусов); *Valovirus* (по названию прототипного St.-VALerien virus); *Vesivirus* (по названию прототипного VESIcular exanthema of swine virus) [3].

Lagovirus: вирус геморрагического заболевания кроликов (RHDV — rabbit hemorrhagic disease virus) (прототипный); вирус синдрома зайца-русака (EBHSV — european brow hare syndrome virus). ***Nebovirus***: вирус Ньюбэри-1 (NBR1V — Newbury-1 virus) (прототипный). ***Norovirus***: вирус Норфолк (NV — Norwalk virus) [111] (прототипный). ***Sapovirus***: вирус Саппоро (SV — Sapporo virus) [112] (прототипный). ***Recovirus***: вирус Тулейн (TulaV — Tulane virus) (прототипный). ***Valovirus***: вирус Санкт-Валерье (ValeV — St.-Valerien virus) (прототипный). ***Vesivirus***: вирус везикулярной экзантемы свиней (VESV — vesicular exanthema of swine virus) [113] (прототипный); калицивирус собак (CaCV — canine calicivirus); калицивирус 2117 из клеточной линии CHO (CHO2117CV — Chinese hamster ovary cell line 2117 calicivirus); калицивирус кошек (FCV — feline calicivirus); калицивирус норок (MCV — mink calicivirus). **Неклассифицированные вирусы сем. *Caliciviridae***: вирус недоразвитости насекомых (ACSV — amyelosis chronic stunt virus); калицивирус кур (ChCV — chicken calicivirus) [1, 3, 4, 13, 19, 24].

Вирион калицивирусов лишён оболочки. На ЭМ-фотографиях его размеры 27–40 нм при негативном контрастировании или 35–40 нм при использовании криотехнологии. Капсид имеет икосаэдрическую симметрию (T=3) (см. рис. 1.2.57, *А, Б*) и состоит из 90 димеров главного структурного белка VP1 (58–62 кДа). На внешней поверхности капсида располагаются 32 чашеобразных углубления с осью симметрии 6-го порядка (см. комплекс *abcdef* на рис. 1.2.57, *В, Г*); более мелкие субъединицы с осью симметрии 3-го порядка (см. комплекс *ABC* на рис. 1.2.57, *В, Г*). Дополнительный белок VP2 (8–23 кДа) обнаружен в составе вирионов FCV, RHDV и NV. Масса вириона порядка 15 МДа; ρ_{CsCl} = 1,29 г/см^3; $s_{20,w}$ = 170–187 S. Калицивирусы устойчивы в окружающей среде, к кислой среде, нагреванию и действию хлороформа [3, 9, 21].

Геном калицивирусов представлен оцРНК$^+$ (7,4–8,3 тыс. н.о.), 5′-конец которой ковалентно связан с белком VPg (10–15 кДа), а 3′-конец полиаденилирован. На 5′-конце расположена ORF1: с неё считывается протяжённый полипептид, включающий N-концевой пептид — NTP–3A–VPg–Pro–RdRp и расщепляющийся Pro на отдельные компоненты. вгРНК$^+$ служит матрицей для синтеза комплементарной РНК$^-$,

[111] NV включает в себя следующие ранее самостоятельные вирусы: норовирус КРС (BNV — bovine norovirus); норовирус грызунов (MNV — murine norovirus); норовирус свиней (SNV — swine norovirus), а также группу «Норфолк-подобных вирусов человека» — Альфатрон (ALPHV — Alphatron virus), Гавайи (HAWV — Hawaii virus), Лордсдейл (LSDV — Lordsdale virus), Мехико (MEXV — Mexico virus), Саутгемптон (SHAMV — Southampton virus), Сноумаунтин (SNMV — Snow Mountain virus).

[112] SV включает в себя следующие ранее самостоятельные вирусы: саповирус энтерита свиней (PESV — porcine enteric sapovirus), или вирус Кауден (COWV — Cowden virus); саповирус энтерита норок (MESV — mink enteric sapovirus).

[113] VESV включает в себя следующие ранее самостоятельные вирусы: калицивирус КРС (BCV — bovine calicivirus), калицивирус китов (CtCV — cetacean calicivirus), калицивирус приматов (PmCV — primate calicivirus), калицивирус рептилий (RCV — reptile calicivirus), вирус морских львов Сан-Мигеля (SMSV — San Miguel sea lion virus), калицивирус скунсов (SkCV — skunk calicivirus), калицивирус моржей (WCV — walrus calicivirus).

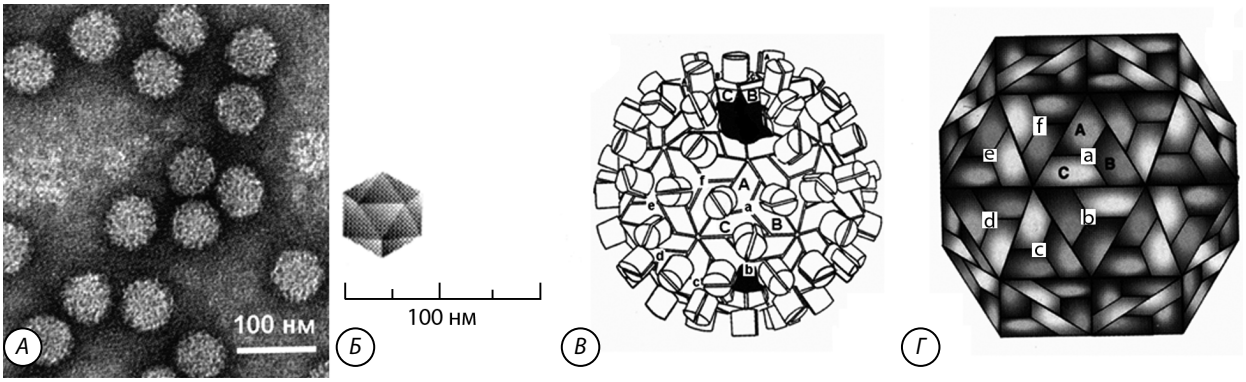


Рис. 1.2.57. Морфология вириона представителей *Caliciviridae* [2, 3]:
А — электронно-микроскопическая фотография (негативное контрастирование) вирионов; *Б* — схематическое изображение вириона; *В* — трёхмерная реконструкция поверхности вириона; *Г* — расположение субъединиц вириона (подробно см. в тексте)

на которой синтезируются дочерние гРНК$^+$ и бицистронная сгмРНК (для ORF2 и ORF3). Бицистронная сгмРНК в вгРНК расположена в 3′-проксимальной области. сгмРНК содержит 5′-VPg, 3′-полиаденилирована, может включаться в вирионы с пониженной плавучей плотностью, но не является инфекционной. С ORF2 считывается VP1, с ORF3 — VP2 [1, 6, 7, 20, 22].

Калицивирусы поражают широкий спектр видов позвоночных животных, включая человека. Среди неклассифицированных калицивирусов известен вирус насекомых (ACSV). Обычно каждый вид калицивирусов связан с одним или группой близких видов хозяев. Вместе с тем VESV способен реплицироваться в различных таксономических группах позвоночных — от рептилий до приматов. В настоящее время известно более 40 серотипов VESV, 13 из которых обнаружены в свиньях, один — в рептилиях, некоторые поражают людей и сельскохозяйственных животных, а отдельную группу, именуемую «морские калицивирусы», составляют серотипы от морских млекопитающих [16, 17, 18].

Заражение калицивирусами происходит фекально-оральным и контактным путями; обычным является заражение через продукты питания, воду, а также при поедании устриц, в которых вирусы способны к персистенции и накапливаются в значительных концентрациях [10, 11]. Ежегодная заболеваемость, этиологически связанная с калицивирусами, в США достигает 23 млн случаев [23]. Норовирусы вызывают более 85% небактериальных гастроэнтеритов у людей в Европе (см. пар. 2.3.1.11) [5, 12, 14, 15]. У свиней норовирусы вызывают ящуроподобное заболевание. Лаговирусы способны вызывать у кроликов генерализованную инфекцию с виремией, некрозом печени и смертельным исходом. Везивирусы могут быть причиной энцефалита, миокардита, абортов. Везивирусная инфекция у кошек сопровождается конъюнктивитом, ринитом, пневмонией, диареей и парезами, у собак — воспалением языка, диареей и вагинитом [5, 8, 12, 15, 22, 23].

Литература

1. *Berke T., Golding B., Jiang X. et al.* Phylogenetic analysis of the Caliciviruses // J. Med. Virol. — 1997. — V. 52. — № 4. — P. 419–424.
2. *Chen R., Neill J.D., Estes M.K. et al.* X-ray structure of a native calicivirus: structural insights into antigenic diversity and host specificity // Proc. Natl. Acad. Sci. — 2006. — V. 103. — № 21. — P. 8048–8053.
3. *Clarke I.N., Estes M.K., Green K.Y. et al.* Family Caliciviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 977–986.
4. *Farkas T., Sestak K., Wie C. et al.* Characterization of a rhesus monkey calicivirus representing a new genus of Caliciviridae // J. Virol. — 2008. — V. 82. — № 11. — P. 5408–5416.
5. *Gotz H., Ekdahl K., Lindback J. et al.* Clinical spectrum and transmission characteristics of infection with

Norwalk-like virus: findings from a large community outbreak in Sweden // Clin. Infect. Dis. — 2001. — V. 33. — № 5. — P. 622–628.
6. *Henzel A., Sá e Silva M., Luo S. et al.* Genetic and phylogenetic analyses of capsid protein gene in feline calicivirus isolates from Rio Grande do Sul in southern Brazil // Virus Res. — 2012. — V. 163. — № 2. — P. 667–671.
7. *Jiang X., Wang M., Wang K. et al.* Sequence and genomic organization of Norwalk virus // Virology. — 1993. — V. 195. — № 1. — P. 51–61.
8. *Kaplon J., Guenau E., Asdrubal P. et al.* Possible novel nebovirus genotype in cattle, France // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 6. — P. 1120–1123.
9. *Kim S.W., Baek S.B., Ha J.H. et al.* Chlorine treatment to inactivate norovirus on food contact surfaces // J. Food Prot. — 2012. — V. 75. — № 1. — P. 184–188.
10. *Le Guyader F., Loisy F., Atmar R.L. et al.* Norwalk virus-specific binding to oyster digestive tissues // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 6. — P. 931–936.
11. *Le Guyader, Neil F.H., Estes M.K. et al.* Detection and analysis of a small round-structured virus strain in oysters implicated in an outbreak of acute gastroenteritis // Appl. Environ. Microbiol. — 1996. — V. 62. — № 11. — P. 4268–4272.
12. *Levett P.N., Gu M., Luan B. et al.* Longitudinal study of molecular epidemiology of small round-structured viruses in a pediatric population // J. Clin. Microbiol. — 1996. — V. 34. — № 6. — P. 1497–1501.
13. *L'Homme Y., Sansregret R., Plante-Fortier E. et al.* Genomic characterization of swine caliciviruses representing a new genus of Caliciviridae // Virus Genes. — 2009. — V. 39. — № 1. — P. 66–75.
14. *Liu B.L., Clarke I.N., Caul E.O. et al.* Human enteric caliciviruses have a unique genome structure and are distinct from the Norwalk-like viruses // Arch. Virol. — 1995. — V. 140. — № 8. — P. 1345–1356.
15. *Lopman B.A., Adak G.K., Reacher M.H. et al.* Two epidemiologic patterns of norovirus outbreaks: surveillance in England and wales, 1992–2000 // Emerg. Infect. Dis. — 2003. — V. 9. — № 1. — P. 71–77.
16. *Mattison K., Shukla A., Cook A. et al.* Human noroviruses in swine and cattle // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — № 8. — P. 1184–1188.
17. *McClenahan S.D., Burek K.A., Beckmen K.B. et al.* Genomic characterization of novel marine vesiviruses from Steller sea lions (Eumetopias jubatus) from Alaska // Virus Res. — 2008. — V. 138. — № 1–2. — P. 26–35.
18. *Reid S.M., King D.P., Shaw A.E. et al.* Development of a real-time reverse transcription polymerase chain reaction assay for detection of marine caliciviruses (genus Vesivirus) // J. Virol. Methods. — 2007. — V. 140. — № 1–2. — P. 166–173.
19. *Smits S.L., Rahman M., Schapendonk C.M. et al.* Calicivirus from novel Recovirus genogroup in human diarrhea, Bangladesh // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 7. — P. 1192–1195.
20. *Taharaguchi S., Matsuhiro T., Harima H. et al.* Suppression of feline calicivirus replication using small interfering RNA targeted to its polymerase gene // Biocontrol Sci. — 2012. — V. 17. — № 2. — P. 87–91.
21. *Tobe S., Hoshi M., Iizuka K. et al.* Virucidal effects of bleach activators, sodium alkyl acyloxybenzene sulfonate and acyloxybenzoic acid, against Feline calicivirus // J. Oleo. Sci. — 2012. — V. 61. — № 4. — P. 211–216.
22. *Wang Q.H., Han M.G., Cheetham S. et al.* Porcine noroviruses related to human noroviruses // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 12. — P. 1874–1881.
23. *Widdowson M.A., Sulka A., Bulens S.N. et al.* Norovirus and foodborne disease, United States, 1991–2000 // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 1. — P. 95–102.
24. *Zheng D.P., Ando T., Fankhauser R.L. et al.* Norovirus classification and proposed strain nomenclature // Virology. — 2006. — V. 346. — № 2. — P. 312–323.

1.2.2.5.8. Нодавирусы (*Nodaviridae*)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от названия прототипного вируса Нодамура (NODAmura virus), названного в честь японской деревни Нодаши, в окрестностях которой этот вирус был впервые изолирован от комаров *Culex tritaeniorhynchus* в 1937 г. [11]. Это семейство включает два рода: *Alphanodavirus* и *Betanodavirus*.

Alphanodavirus: вирус Нодамура (NoV — Nodamura virus) (прототипный), вирус чёрных жуков (BBV — black beetle virus); Буларра (BoV — Boolarra virus); вирус дрозофилы линии 1 (DLV — *Drosophila* line 1 virus); Флокхаус (FHV — Flock House virus); вирус мотыльков (GMV — gypsy moth virus); вирус гвинейского шелкопряда-монашенки (LNV — *Lymantria ninayi* virus); Манавату (MwV — Manawatu virus); вирус Новая Зеландия (NZV — New Zealand virus); Париакото (PaV — Pariacoto virus); Вухан (WhNV — Wuhan nodavirus).

Betanodavirus: вирус атрофии нервов зубастых каранксов (SJNNV — striped jack nervous necrosis virus) (прототипный); вирус атрофии нервов атлантической трески (ACNNV —

Atlantic cod nervous necrosis virus); нодавирус атлантического палтуса (AHNV — Atlantic halibut nodavirus); вирус атрофии нервов камбалы (BFNNV — Barfin flounder nervous necrosis virus); вирус атрофии нервов каменных окуней (DGNNV — dragon grouper nervous necrosis virus); вирус энцефалита каменных окуней (DlEV — *Dicentrarchus labrax* encephalitis virus); вирус атрофии нервов арабского морского окуня (GGNNV — greasy grouper nervous necrosis virus); вирус атрофии нервов японской камбалы (JFNNV — Japanese flounder nervous necrosis virus); вирус энцефалита баррамунди (LcEV — *Lates calcarifer* encephalitis virus); вирус атрофии нервов малабарского морского окуня (MGNNV — Malabaricus grouper nervous necrosis virus); вирус атрофии нервов морских окуней (RGNNV — redspotted grouper nervous necrosis virus); вирус атрофии нервов сенегальского палтуса (SSNNV — *Solea senegalensis* nervous necrosis virus); нодавирус белокрылого палтуса (TNV — turbot nodavirus); вирус атрофии нервов тигровой фугу (TPNNV — tiger puffer nervous necrosis virus).

Вирион нодавирусов лишён оболочки (рис. 1.2.58). Капсид (32–33 нм) имеет икосаэдрическую симметрию (T=3) и морфологически напоминает вирион калицивирусов (см. пар. 1.2.2.5.7). Масса вириона 9 МДа; ρ_{CsCl} = 1,30–1,34 г/см^3; $s_{20,w}$ = 135–145 S_{20W}. Капсид образован 180 протомерами, которые формируются капсидным белком CP, или α-белком (44 кДа; стартовый метионин α-белка удаляется). CP расщепляется до β- (39 кДа) и γ-белков (4 кДа). Расщепление α-белка необходимо для инфекционности вириона, хотя часть молекул CP в составе вириона остаётся нерасщеплённой. Нодавирусы устойчивы к низким значениям pH. Ряд вирусов (например, NoV, BBV, FHV) сохраняют инфекционность в 1% SDS при комнатной температуре [14].

Геном нодавирусов представлен двумя молекулами оцРНК$^+$ — РНК1 (3,1 тыс. н.о.; 1,1 МДа) и РНК2 (1,4 тыс. н.о.; 0,5 кДа) — и обе необходимы для инфекционности вириона. 5′-концы обеих молекул РНК кэпированы; полиаденилирование 3′-конца отсутствует, однако 3′-терминальная OH-группа нереактивна.

Репликация нодавирусов происходит в цитоплазме инфицированной клетки: вирусная RdRp синтезирует РНК$^-$1 и РНК$^-$2, на которых затем синтезируются РНК$^+$1 и РНК$^+$2. Кроме того, в инфицированной клетке синтезируется короткая РНК3 (380–390 н.о.; снабжена кэпом 5′-конце), которая является сгмРНК, комплементарной 3′-концу РНК$^+$1. ORF в РНК1 кодирует RdRp — белок A (112 кДа); ORF в РНК2 — CP; РНК3 — два небольших белка B1 и B2 размером примерно 11 кДа. Функции B1 неизвестны, а B2 супрессирует интерферирующие РНК [1, 2, 8, 14].

Все вирусы рода *Alphanodavirus* изолированы в природе от насекомых, в том числе от кровососущих комаров (*Diptera*, *Culicidae*) [9,

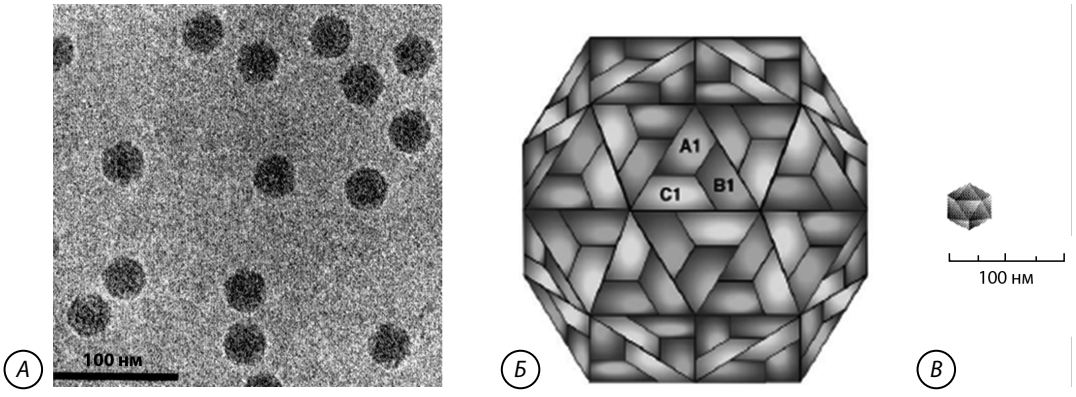


Рис. 1.2.58. Морфология вириона представителей *Nodaviridae* [14]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов FHV (*Alphanodavirus*); *Б* — субъединицы вириона (подробно см. в тексте); *В* — схематическое изображение вириона

12, 13, 15], однако выявлена циркуляция вируса Нодамура в популяциях свиней и цапель. Вирус Нодамура уникален тем, что способен к репродукции как в клетках членистоногих, так и млекопитающих; может вызывать развитие инфекции и гибель как насекомых, так и позвоночных; передаётся комарами *Aedes aegypti* новорождённым белым мышам, что даёт основания для его включения в экологическую группу арбовирусов [4, 14]. BBV изолирован от чёрных жуков (*Heteronychus arator*) в Новой Зеландии [3, 6]. BoV изолирован от травяной моли (*Oncopera intricoides*) в окрестностях австралийского г. Буларра, давшему название вирусу [9]. FHV назван в честь новозеландского г. Флокхаус, в окрестностях которого он был обнаружен в пластинчатоусых жуках *Costelytra zealandica* [12]. NZV выделен от плодовых мушек *Drosophila melanogaster* в Новой Зеландии, MwV — от личинок новозеландских травяных жуков *Costelytra zealandica* близь г. Манавату [13], GMV и LNV — от гвинейского шелкопряда-монашенки (*Lymantria ninayi*), обитающего в Новой Гвинее [14]. PaV изолирован от вредителей батата — личинок бабочек *Spodoptera eridania* — в окрестностях перуанского г. Париакото [15]. WhNV обнаружен в гусеницах репницы (*Pieris rapae*) недалеко от китайского г. Вухан [5].

Представители рода *Betanodavirus* изолируются от молоди морских рыб с изменённым поведением, энцефалопатией, атрофией нервной ткани и ретинопатией, причём инфекция сопровождается высокой смертностью [7, 14].

Литература

1. *Bailey L., Newman J.F., Porterfield J.S.* The multiplication of Nodamura virus in insect and mammalian cell cultures // J. Gen. Virol. — 1975. — 26. — № 1. — P. 15–20.
2. *Ball L.A., Amann J.M., Garrett B.K.* Replication of nodamura virus after transfection of viral RNA into mammalian cells in culture // J. Virol. — 1992. — V. 66. — P. 2326–2334.
3. *Clewley J.P., Crump W.A., Avery R.J. et al.* Two unique RNA species of the nodavirus black beetle virus // J. Virol. — 1982. — V. 44. — № 3. — P. 767–771.
4. *Garzon S., Strykowski H., Charpentier G.* Implication of mitochondria in the replication of Nodamura virus in larvae of the Lepidoptera, Galleria mellonella (L.) and in suckling mice // Arch. Virol. — 1990. — V. 113. — № 3–4. — P. 165–176.
5. *Liu C., Zhang J., Yi F. et al.* Isolation and RNA1 nucleotide sequence determination of a new insect nodavirus from Pieris rapae larvae in Wuhan city, China // Virus Res. — 2006. — V. 120. — № 1–2. — P. 28–35.
6. *Longworth J.F., Archibald R.D.* A virus of black beetle, Heteronychus arator (F.) (Coleoptera: Scarabaeidae) // N.Z. J. Zool. — 1975. — V. 2. — P. 233–236.
7. *Mori K., Nakai T., Muroga K. et al.* Properties of a new virus belonging to nodaviridae found in larval striped jack (Pseudocaranx dentex) with nervous necrosis // Virology. — 1992. — V. 187. — № 1. — P. 368–371.
8. *Qi N., Zhang L., Qiu Y. et al.* Targeting of dicer-2 and RNA by a viral RNA silencing suppressor in Drosophila cells // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 10. — P. 5763–5773.
9. *Reinganum C., Bashiruddin J.B., Cross G.F.* Boolarra virus: a member of the Nodaviridae isolated from Oncopera intricoides (Lepidoptera: Hepialidae) // Intervirology. — 1985. — V. 24. — № 1. — P. 10–17.
10. *Rosskopf J.J., Upton J.H., Rodarte L. et al.* A 3' terminal stem-loop structure in Nodamura virus RNA2 forms an essential cis-acting signal for RNA replication // Virus Res. — 3rd ed. — 2010. — V. 150. — № 1–2. — P. 12–21.
11. *Scherer W.F., Hurlbut H.S.* Nodamura virus from Japan: a new and unusual arbovirus resistant to diethyl ether and chloroform // Amer. J. Epidemiol. — 1967. — V. 86. — № 2. — P. 271–285.
12. *Scotti P.D., Dearing S., Mossop D.W.* Flock House virus: a nodavirus isolated from Costelytra zealandica (White) (Coleoptera: Scarabaeidae) // Arch Virol. — 1983. — V. 75. — № 3. — P. 181–189.
13. *Scotti P.D., Fredericksen S.* Manawatu virus: a nodavirus isolated from Costelytra zealandica (white) (Coleoptera: Scarabaeidae) // Arch. Virol. — 1987. — V. 97. — № 1–2. — P. 85–92.
14. *Thiery R., Johnson K.L., Nakai T. et al.* Family Nodaviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 1061–1067.
15. *Zeddam J.L., Rodriguez J.L., Ravallec M. et al.* A nodalike virus isolated from the sweetpotato pest spodoptera eridania (Cramer) (Lep.; noctuidae) // J. Invertebr. Pathol. — 1999. — V. 74. — № 3. — P. 267–274.

1.2.2.5.9. Ортомиксовирусы (*Orthomyxoviridae*) (*Каверин Н.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от др.-греч. μιχα — слизь и ορθός — правильный, обычный. В сем. *Orthomyxoviridae* входят 5 родов,

из которых три рода составляют вирусы гриппа A, B и C (роды *Influenza A virus*, *Influenza B virus*, *Influenza C virus* соответственно). Названия родов, к которым относятся вирусы гриппа, происходят от лат. *influentia* — влияние — имелось в виду влияние астрологических параметров на возникновение эпидемий. Из остальных двух родов один представлен арбовирусами (*Thogotovirus*) и ещё один — вирусом инфекционной септицемии лососёвых рыб (*Isavirus*) [8].

Из вирусов, входящих в сем. *Orthomyxoviridae*, для медицины наиболее важны вирусы гриппа. Наибольшим разнообразием отличается вирус гриппа А. Лучше говорить не о вирусе гриппа А, а о вирусах гриппа А. Разные вирусы гриппа А поражают птиц, свиней, лошадей, описаны вспышки у тюленей, норок, верблюдов. Вирусы гриппа А обнаружены также у китообразных и летучих мышей. Водоплавающие птицы являются главным природным резервуаром вирусов гриппа А, их главной эволюционной нишей. У человека вирусы гриппа А вызывают не только сезонные эпидемии, при которых болеют миллионы людей, а гибнут десятки тысяч, но и глобальные пандемии, охватывающие весь земной шар и случающиеся с интервалом 10–40 лет. При пандемии болеют уже миллиарды, а гибнут сотни тысяч, миллионы и десятки миллионов людей.

Вирусы гриппа быстро эволюционируют, и их белки весьма вариабельны. Особенно высокой вариабельностью отличаются поверхностные гликопротеины, гемагглютинин (HA — от англ. hemagglutinin) и нейраминидаза (NA — от англ. neuraminidase). У вируса гриппа А описаны 17 антигенных подтипов HA (H1–H17). Последний из открытых подтипов, H17, был обнаружен у растительноядных летучих мышей в Центральной Америке. У того же вируса выявлен новый подтип NA, лишь отдалённо родственный описанным ранее 9 подтипам NA [24].

Заболевание, вызванное вирусом с HA какого-либо подтипа, или вакцинация таким вирусом не дают иммунитета против вирусов других подтипов. У вирусов гриппа А, циркулирующих в настоящее время в человеческой популяции, HA относятся к подтипам H1 и H3. Пандемии вызываются вирусами гриппа А, имеющими HA (или HA и NA), которые в предшествующие годы не циркулировали среди людей и к которым у людей поэтому нет коллективного иммунитета.

Вирусы гриппа B и C поражают только человека. Вирус гриппа B вызывает лишь сезонные эпидемические вспышки, хотя и не каждый год, вирус гриппа C — небольшие вспышки лёгких инфекционных заболеваний.

Оболочечный вирион вирусов гриппа А и В сферической формы диаметром около 100 нм. Встречаются и нитевидные формы 80–100 × 200–350 нм. Вирусные частицы вируса гриппа А имеют в своём составе порядка 1% РНК, 70% протеинов, 20% липидов и 5–8% углеводов. Mr = 250 МДа; ρ_{Sac} = 1,19 г/см^3; ρ_{CsCl} = 1.34–1.35 г/см^3. Частица заключена в липопротеиновую оболочку. Три вирусных белка (у вируса гриппа В — четыре) пронизывают липидный слой и образуют внешнюю поверхность вириона. Два из них — вирусные гликопротеины HA и NA. Они формируют поверхность вирусной частицы. Из 550–600 структурных элементов поверхности («шипов») на долю NA приходится 50–100. Функция HA состоит в прикреплении вируса к поверхности клетки, и он же производит слияние вирусной оболочки с клеточной мембраной, что и позволяет вирусному генетическому материалу проникнуть в клетку и инициировать инфекцию. NA — это фермент, который отщепляет сиаловую (нейраминовую) кислоту, концевой сахарный остаток олигосахаридов, присутствующих в гликопротеинах и гликолипидах клеток млекопитающих и птиц. Сиаловая кислота является рецептором для HA вирусов гриппа А и В, и её устранение необходимо для предотвращения склеивания вирусных частиц друг с другом и для успешного распространения вируса от клетки к клетке. Характер связи между сиаловой кислотой и галактозой определяет видовую [11, 18] и тканевую [19] специфичность клеточных рецепторов и ограничивает круг хозяев разных вариантов вируса гриппа А. Именно против HA и NA направлен антивирусный иммунитет. У вируса гриппа С в оболочке присутствует только один гликопротеин, HE, совмещающий функции гемагглютинина и ацетилэстеразы. Эстераз-

ная функция у вируса гриппа С играет ту же роль, что функция NA у вирусов гриппа А и В, поскольку ацетилэстераза устраняет один из остатков уксусной кислоты в молекуле диацетилнейраминовой кислоты и этим разрушает клеточный рецептор вируса гриппа С. HA, NA и HE — трансмембранные белки. Их гидрофобные трансмембранные участки пронизывают липидный слой оболочки вируса, а короткий внутренний гидрофильный участок закрепляет их в составе оболочки вируса. Третий трансмембранный белок вирусной оболочки, обозначаемый у вируса гриппа А М2, у вируса гриппа В — ВМ2, у вируса гриппа С — СМ2, обеспечивает приток ионов водорода в вирусную частицу, что необходимо для эффективного проникновения вирусного генетического материала в цитоплазму. Кроме того, у вируса гриппа В имеется дополнительный трансмембранный белок, NB, тоже участвующий в ионном транспорте. Внутренний листок оболочки вируса образован белком М1, наиболее обильно представленным в вирусной частице (до 3 тыс. молекул на вирион у вируса гриппа А). Внутренняя структура вирусной частицы, нуклеокапсид, у вирусов гриппа представлена рибонуклеопротидными тяжами, содержащими вирусную РНК и 4 вирусных белка. Главный из них, белок NP, представлен в количестве около 1 тыс. молекул на вирион. Остальные три белка — PB1, PB2 и PA — являются компонентами вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы. Генетический материал вируса представлен вирусной РНК в виде 8 нитей (сегментов) в комплексе с белком нуклеопротеина (NP). У вируса гриппа С не 8, а лишь 7 РНК-сегментов. Каждый сегмент несет на себе полимеразный комплекс, образованный тремя белками (PB1, PB2, PA). Эти белки осуществляют транскрипцию и репликацию вирусного генома. Каждый сегмент РНК кодирует один или два вирусных белка. Поскольку генетический материал вируса гриппа сегментирован, т.е. представлен отдельными блоками, которые реплицируются в клетке независимо один от другого, вирусы гриппа, принадлежащие к одному роду, легко могут скрещиваться, образуя вирусы-реассортанты.

Геном вирусов гриппа представлен однонитевой РНК негативной полярности («минус»-РНК), комплементарной по отношению к мРНК для вирусных белков. Все сегменты имеют почти одинаковые небольшие участки на 3′-конце (у вирусов гриппа А — 12 н.о.) и частично комплементарные им одинаковые участки на 5′-конце (у вируса гриппа А — 13 нуклеотидов). Эти участки полностью консервативны у разных вариантов вируса в пределах рода.

Самые большие геномные РНК-сегменты кодируют полимеразные белки PB1 и PB2. Размеры этих двух сегментов у вируса гриппа А одинаковы (2341 н.о.). В сегменте, кодирующем полимеразный белок PB1, помимо рамки считывания PB1 размером в 757 триплетов, имеется дополнительная рамка, начиная со 120-го н.о., на 87 триплетов. Она кодирует белок PB1-F2, имеющий сродство к митохондриям и играющий роль в гибели клетки в результате инфекции (апоптозе). Сегмент, кодирующий белок PB2 (759 а.о. у вируса гриппа А), имеет лишь одну рамку считывания, как и третий сегмент (2233 н.о.), который кодирует белок PA (716 а.о.). Гетеротример, содержащий по одной молекуле PB1, PB2 и PA, осуществляет транскрипцию и репликацию вирусного генома.

Четвёртый сегмент кодирует HA. Размеры 4-го сегмента у вирусов гриппа А сильно варьируют (1742–1778 н.о.). Размеры самого HA варьируют в несколько меньшей степени (562–566 а.о.). Молекула HA синтезируется как единая полипептидная цепь, которая в дальнейшем подвергается процессингу. Последний включает гликозилирование, сульфатирование, ацилирование (присоединение остатка жирной кислоты), отщепление сигнального пептида, и, наконец, протеолитическое расщепление на 2 субъединицы, большую (HA1, 319–326 а.о.) и малую (HA2, 221–222 а.о.). Субъединицы в зрелой молекуле HA связаны дисульфидной связью. Расщепление необходимо для приобретения HA-функции слияния вирусной оболочки с клеточной мембраной. Вирусная частица, содержащая нерасщеплённый HA, не обладает инфекционностью. Участок расщепления представлен либо одним остатком аргинина, либо цепочкой основных аминокислот-

ных остатков (аргинина и лизина). В молекуле НА есть 3 гидрофобных участка. Один из них, N-концевой сигнальный пептид, отщепляется в ходе процессинга. Трансмембранный якорный участок на С-конце НА2 закрепляет НА в липидном слое, а пептид фузии (слияния) на N-конце НА2, возникающий после расщепления НА на 2 субъединицы, обеспечивает слияние вирусной оболочки с клеточной мембраной. В вирусной частице НА присутствует в виде тримера, собранного из трех идентичных молекул НА. В каждом мономере имеются глобула, образованная свернутой цепью НА1, и стебель, образованный всей НА2 и концевыми участками НА1. Длинные α-спирали в составе стебля каждого из мономеров, скручиваясь между собой, участвуют в образовании тримера гемагглютинина.

Пятый сегмент РНК вируса гриппа А имеет длину 1565 н.о. Он кодирует белок NP (498 аминокислот). NP не имеет кластеров основных аминокислот, но многие его регионы способны связываться с РНК. В составе нуклеокапсида вируса гриппа А каждая молекула белка NP связана с 24 нуклеотидами.

Шестой сегмент кодирует белок NA. Длина сегмента, как и длина белка NA, сильно варьирует у разных штаммов вируса гриппа А. Белок гликозилирован, как и НА, но не подвергается протеолитическому расщеплению. В зрелом виде белок NA представлен «грибообразным» тетрамером, содержащим две пары молекул NA. В каждой паре молекулы NA соединены дисульфидной связью. В части мономера, образующей стебель, у многих вариантов вируса гриппа А имеется делеция. В дистальной части тетрамера расположен активный центр нейраминидазы. Белок NA является гликопротеидом 2-го типа. У него нет отщепляемого сигнального пептида, а N-концевой гидрофобный участок, работающий как сигнальный пептид (т.е. закрепляющий синтезируемый белок в мембране цитоплазматического ретикулума), играет роль якорного трансмембранного участка. У вируса гриппа В 6-й сегмент имеет дополнительную рамку считывания длиной 100 аминокислот, кодирующую трасмембранный гликопротеид NB, обладающий функцией транспорта ионов.

Седьмой сегмент вируса гриппа А содержит 1027 н.о. Он кодирует белки М1 и М2. Белок М1 кодируется полноразмерной колинеарной мРНК, комплементарной всей кодирующей части 7-го сегмента. Матричная РНК для белка М2 получается в результате сплайсинга, при котором вырезаются 689 н.о. Начальный участок сплайсированной мРНК включает рамку считывания 9-аминокислотного пептида, общего для М1 и М2. Начиная от места сплайсинга, аминокислотные последовательности не совпадают, поскольку трансляция идёт со сдвигом рамки +1. Белок М1 имеет несколько гидрофобных участков. В вирионе он образует внутренний листок оболочки, подстилая липидный слой. Белок М2 образует тетрамер, в котором центральная трансмембранная часть формирует канал, служащий для транспорта ионов водорода внутрь вирусной частицы, что является необходимым условием для отделения нуклеокапсида от белка М1 при проникновении вирусного генома в клетку. У вируса гриппа В эту функцию выполняет белок ВМ2, сходный с белком М2 вируса гриппа А по функции и по общему характеру структуры. Он, однако, синтезируется не при трансляции сплайсированной мРНК, а за счёт рибосомного сдвига (шифта). Инициирующий кодон для ВМ2 перекрывается с терминирующим кодоном для М1, и некоторые рибосомы начинают трансляцию ВМ2 сразу после терминации трансляции М1. У вируса гриппа С сплайсинг транскрипта 7-го сегмента имеет место, но в отличие от вируса гриппа А белок М1 получается при трансляции сплайсированной мРНК, а трансляция полноразмерного транскрипта даёт аналог белка М2, который у вируса гриппа С называется СМ2.

Восьмой сегмент, самый короткий (890 н.о. у вируса гриппа А), кодирует белки NS1 и NS2. У всех вирусов гриппа (А, В и С) белок NS1 образуется в результате трансляции полноразмерной мРНК, не подвергнутой сплайсингу. Белок NS1 необходим вирусу для противодействия антивирусному эффекту ИФН и других ИЛ. Те молекулы мРНК, которые подвергаются сплайсингу, транслируются с образованием белка NS2, функция которого состоит в экс-

порте новосинтезированных нуклеокапсидов из клеточного ядра в цитоплазму. При сплайсинге у вируса гриппа А удаляется участок мРНК длиной 473 н.о. Белки NS1 и NS2 долгое время считались неструктурными (отсюда NS, от англ. *non-structural*), но сейчас известно, что в вирусной частице содержится несколько десятков молекул NS2. Поэтому в последнее время этот белок чаще называют NEP (*nuclear export protein*).

Инфекционный цикл начинается с контакта вирусной частицы с клеточной поверхностью. При этом рецепторсвязывающий карман НА связывает концевой остаток сиаловой кислоты в клеточном олигосахариде. В контакте участвуют одновременно несколько тримеров НА. Затем участок клеточной поверхности (покрытая клатрином «ямка») углубляется, отшнуровывается от поверхности клетки, и в цитоплазме сливается с эндосомой. Вирусная частица, находящаяся на стенке эндосомы, подвергается воздействию кислой реакции среды, что приводит к структурной перестройке НА. Участки длинной альфа-спирали в составе малой субъединицы НА перестраиваются таким образом, что гидрофобный N-концевой пептид («пептид слияния») оказывается в непосредственном контакте с липидным слоем клеточной мембраны. Происходит слияние липидных слоёв, и нуклеокапсид выходит в цитоплазму. За время пребывания в эндосоме внутренняя среда вириона делается всё более и более кислой благодаря перекачке ионов водорода из эндосомы в вирион, осуществляемой через канал тетрамера М2. Закисление среды вызывает диссоциацию связи нуклеокапсида с белком М1 и позволяет нуклеокапсиду не только перейти в цитоплазму, но и транспортироваться в ядро клетки.

Каждый сегмент вирусной РНК оказывается в клеточном ядре в составе рибонуклеопротеидного тяжа, в котором вирусная РНК ассоциирована с белком NP. Каждый рибонуклопротеидный тяж содержит по меньшей мере один тример PB1–PB2–PA, присоединённый к двум концам вирусной РНК. Прежде чем начать транскрипцию вирусной РНК, этот тримерный полимеразный комплекс связывает, а затем отщепляет 5′-концевой участок клеточной пре-мРНК длиной 10–13 н.о., содержащий на 5′-конце «кэп», т.е. метилированный остаток гуанозина, присоединённый пирофосфатной связью. При этом распознавание и связывание «кэпа» осуществляет белок PB2, а эндорибонуклеазное отщепление на расстоянии 10–13 н.о. от «кэпа» выполняет белок PA [10]. Отщеплённые кэпсодержащие отрезки используются в качестве праймеров для вирусной транскрипции. При этом собственно функцию праймера выполняет только 3′-концевой аденозиловый остаток праймера, который вступает в контакт с 3′-концевым уридиловым остатком вирусного РНК-сегмента. Инициация транскрипции осуществляется посредством включения гуанозилового остатка, комплементарного предпоследнему цитозиловому остатку РНК-сегмента, в растущую цепь вирусной мРНК. Таким образом, в составе мРНК оказывается 10–13-нуклеотидный кэпированный праймер клеточного происхождения, за которым следует вирусоспецифическая последовательность, комплементарная вирусному геномному сегменту (начиная с предпоследнего нуклеотида на его 3′-конце). Далее происходит элонгация цепи мРНК. Как инициацию транскрипции, так и элонгацию осуществляет белок PB1. Продвигаясь по нити геномной РНК от её 3′-конца к 5′-концу, полимеразный комплекс постоянно сохраняет связь с 5′-концом геномного РНК-сегмента, постепенно уменьшая петлю, образованную ещё не транскрибированным участком. В каждом геномном РНК-сегменте имеется короткий (6–8 н.о.) олигоуридиловый участок на расстоянии 16 н.о. от 5′-конца. Полимераза, дойдя до этого места, не может продвинуться дальше, поскольку последний отрезок вРНК (5′-концевые 16 н.о.) находится в связи с самим полимеразным комплексом и для транскрипции механически недоступен. Поэтому полимераза останавливается и повторно транскрибирует несколько раз олигоуридиловый участок, синтезируя полиадениловую последовательность на 3′-конце мРНК. Таким образом, в составе любой молекулы вирусной мРНК присутствует на 5′-конце 10–13-нуклеотидный участок клеточного происхождения, но отсутствует на

3′-конце участок, комплементарный 5′-концевому 16-нуклеотидному отрезку вРНК.

Вирусоспецифические мРНК транспортируются из ядра в цитоплазму. Некоторые мРНК, транскрибированные с генов M и NS, предварительно подвергаются сплайсингу. В цитоплазме мРНК транслируются с образованием вирусных белков. Белки NP, PB2, PB1, PA, NS1, NS2 и частично M1 транспортируются в ядро. После достижения в ядре определённой концентрации белка NP вирусный полимеразный комплекс приобретает способность синтезировать полные комплементарные копии вирусных РНК-сегментов, не содержащие клеточных праймерных последовательностей, но имеющие участок, комплементарный последним 16 нуклеотидам вирусного РНК-сегмента. Такие полные комплементарные транскрипты (кРНК) сразу после синтеза вступают в ассоциацию с белком NP. Они в отличие от мРНК не транспортируются в цитоплазму, а остаются в ядре и используются вирусной РНК-полимеразой в качестве матриц для синтеза новых геномных РНК, т.е. для репликации вирусного генома. Новые геномные РНК, в свою очередь, подвергаются транскрипции с образованием основной массы вирусных мРНК. На поздней стадии инфекции новые нуклеокапсиды, содержащие вРНК, выходят в цитоплазму. В этом процессе принимают участие белки M1 и NS2 в ассоциации с клеточными белками, осуществляющими экспорт клеточных макромолекул в цитоплазму через ядерные поры.

Белки HA и NA синтезируются рибосомами, которые связаны с грубым цитоплазматическим ретикулумом. Эти белки сразу после синтеза попадают в просвет внутриклеточных везикул и транспортируются к поверхности клетки, подвергаясь при этом гликозилированию и фолдингу. Белки M1 (те молекулы, которые не попадают в ядро) и M2 синтезируются на свободных рибосомах, но тоже после синтеза связываются с внутриклеточными мембранами и транспортируются к поверхности клетки. На поздней стадии инфекции значительная часть клеточной поверхности занята вирусоспецифическими «пятнами», в которых наружный слой образован трансмембранными вирусными белками, а внутренний — белком M1. Клеточные белки из этих участков полностью вытеснены. Новосинтезированные вирусные рибонуклеопротеиды транспортируются к этим «пятнам», и здесь происходит «почкование» новых вирусных частиц. Подбор вирусных РНК-сегментов в состав вириона является высокоупорядоченным процессом, в ходе которого в каждую вирусную частицу попадает по одной копии геномного сегмента. Взаимное распознавание геномных сегментов в ходе этого процесса осуществляется с участием длинных 3′- и 5′-концевых участков вРНК, захватывающих обширные области кодирующей последовательности РНК-сегментов.

Сегментированный характер генома позволяет вирусам гриппа при смешанном заражении разными вирусами одного и того же рода легко образовывать гибридные вирусы-реассортанты. Реассортанты определённого генного состава можно получить в лабораторных условиях. В природе тоже образуются реассортантные вирусы. Именно в результате реассортации вируса гриппа человека и вируса гриппа птиц возникли вирусы гриппа A, вызвавшие пандемии 1957 и 1968 гг. [15]. Возможен и прямой переход вируса от птиц к млекопитающим. Вирус, вызвавший пандемию 1918 г., не был реассортантом, возникшим при скрещивании вирусов гриппа человека и птиц. Все его гены сходны с генами вирусов гриппа птиц [22, 23]. В настоящее время во многих странах циркулирует высокопатогенный вирус гриппа птиц подтипа H5N1, способный передаваться от птиц человеку и вызывать тяжёлое заболевание с высокой смертностью, но не передающийся от человека к человеку [2, 3, 6, 9, 13]. Вирус H5N1 возник в результате реассортации разных вирусов гриппа птиц [14, 17]. Ведётся постоянное наблюдение за циркуляцией и эволюцией вируса подтипа H5N1 [2, 16].

Род *Influenza A virus* (FLUAV), прототипный штамм A/PR/8/1934 (H1N1), включает вирусы с различными комбинациями поверхностных антигенов. В XX в. три вируса — H1N1 («испанка», 1918–1919 гг.), H2N2 («азиатский» грипп, 1957–1959 гг.) и H3N2 («гонконгский» грипп, 1968–1969 гг.) — были причиной пандемий сре-

ди людей. H1N1 и H3N2 циркулируют до сих пор, вызывая ежегодные эпидемии. В 1977 г. вновь появился вирус H1N1 со значительно сниженной патогенностью в сравнении с вирусом «испанки». Ещё одна пандемия, вызванная вирусом H1N1, возникшим в результате скрещивания двух вариантов вируса гриппа свиней, имела место уже в новом столетии в 2009 г. [20].

Род *Influenza B virus* (FLUBV), прототипный штамм B/Lee/1940. Вирус распространён повсеместно, вызывая ежегодную заболеваемость, а каждые 3–5 лет эпидемии. Антигенный дрейф происходит медленно в сравнении с вирусами гриппа А. По имеющимся данным, вирус поражает только людей.

Род *Influenza C virus* (FLUCV), прототипный штамм C/California/1978. Вызывает заболеваемость чаще среди детей в виде вспышек. Установлено заражение среди свиней.

Род *Thogotovirus* — протитипный вирус Thogoto (THOV). Вирусы Тогото и Дхори, передающиеся трансмиссивным путём позвоночными иксодоидными клещами [1, 7, 21], поэтому включены в экологическую группу арбовирусов. Изолированный в Киргизии вирус Баткен, по данным филогенетического изучения, в последнее время рассматривается как географический вариант вируса Дхори [13]. Вирусы способны вызывать у людей тяжёлые заболевания с явлениями поражения ЦНС, в частности в Астраханской области [5]. Описаны тяжёлые случаи заболевания при лабораторном заражении. Экспериментально доказана реассортация между температурно-чувствительными мутантами вируса Тогото при двойном заражении клещей и позвоночных.

Род *Isavirus* включает вирус ифекционной септицемии лососёвых рыб.

Неидентифицированные вирусы сем. *Orthomyxoviridae*: Кваранфил (QRFV — Quaranfil virus); Атолл Джонстон (JAV — Johnston Atoll virus); Озеро Чад (LACHV — Lake Chad virus).

Литература

1. *Бутенко А.М., Лещинская Е.В., Семашко И.В. и др.* Вирус Дхори — агент заболеваний человека. 5 случаев лабораторной инфекции // Вопр. вирусол. — 1987. — Т. 32. — С. 724–729.
2. *Львов Д.К.* Грипп А: эпидемию можно предупредить // Животноводство России. — 2005. — № 9. — С. 6–8.
3. *Львов Д.К.* Популяционные взаимодействия в биологической системе: вирус гриппа А — дикие и домашние животные — человек: причины и последствия проникновения на территорию России высокопатогенного вируса А/H5N1 // ЖМЭИ. — 2006. — № 3. — С. 96–100.
4. *Львов Д.Н., Джаркенов А.Ф., Аристова В.А. и др.* Изоляция вирусов Дхори (Orthomyxoviridae, Thogotovirus) и Крымской-Конго геморрагической лихорадки (Bunyaviridae, Nairovirus) от зайца (Lepus europaeus) в среднем поясе дельты Волги, Астраханская область, 2001 // Вопр. вирусол. — 2004. — Т. 47. — С. 32–36.
5. *Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. и др.* Распространение нового пандемического вируса гриппа A(H1N1)v в России // Вопр. вирусол. — 2010. — Т. 55. — № 3. — С. 4–9.
6. *Chen H., Deng G., Li Z. et al.* The evolution of H5N1 influenza viruses in ducks in southern China // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — V. 101. — P. 10452–10457.
7. *Clerk J., Fuller F., Bishop D.* Tick-borne viruses structurally similar to Orthomyxoviruses // Virology. — 1983. — V. 127. — P. 205–219.
8. *Cox N.J, Fuller F., Kaverin N.V. et al.* Orthomyxoviridae // In: Taxonomy of Viruses. 7-th Rep. Intern. Comm. of Taxonomy of Viruses / Eds. M.H.V. Regenmortel, C.M. Fauquet, D.H.L. Bishop, et al. — Ac. Press. Harcourt Sci. and Techn. Co., 2000. — P. 585–597.
9. *De Jong M.D., Hein T.T.* Avian influenza A (H5N1) // J. Clin. Virol. — 2006. — V. 35. — P. 2–13.
10. *Dias A., Bouvier D., Crépin T. et al.* The cap-snatching endonuclease of influenza virus polymerase resides in the PA subunit // Nature. — 2009. — V. 458. — P. 914–918.
11. *Gambaryan A.S., Tuzikov A.B., Piskarev V.E. et al.* Specification of receptor-binding phenotypes of influenza virus isolates from different hosts using synthetic sialyl-glycopolymers: non-egg-adapted human H1 and H3 influenza A and influenza B viruses share a common high binding affinity for 6'-sialyl- (N-acetyllactosamine) // Virology. — 1997. — V. 237. — P. 345–350.
12. *Frese M., Weber M., Weber F. et al.* MX1 sensitivity: Batken virus, an orthomyxovirus closely related to Dhori virus // J. Gen. Virol. — 1997. — V. 78. — P. 2453–2458.
13. *Guan Y., Poon L.L., Cheung C.Y. et al.* H5N1 influenza: a protean pandemic threat // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — V. 101. — P. 8156–8161.
14. *Guan Y., Shortridge K.F., Krauss S. et al.* Molecular characterization of H9N2 influenza viruses: were they

the donors of the «internal» genes of H5N1 viruses in Hong Kong // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1999. — V. 96. — P. 9363–9367.
15. *Kawaoka Y., Krauss S., Webster R.G.* Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza 1 viruses in the 1957 and 1968 pandemics // J. Virol. — 1989. — V. 63. — P. 4603–4608.
16. *Lee J.-W.* Avian influenza: assessing the pandemic threat // WHO/CDC. — 2005. — № 29. — P. 1–62.
17. *Li K.S., Guan Y., Wang J. et al.* Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia // Nature. — 2004. — V. 430. — P. 209–213.
18. *Matrosovich M.N., Gambaryan A.S., Teneberg S. et al.* Avian influenza A viruses differ from human viruses by recognition of sialyloligosaccharides and gangliosides by higher conservation of the HA receptor-binding site // Virology. — 1997. — V. 233. — P. 224–234.
19. *Matrosovich M.N., Matrosovich T.Y., Gray T. et al.* Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — V. 101. — P. 4620–4624.
20. *Neumann G., Noda T., Kawaoka Y.* Emergence and pandemic potential of swine origin H1N1 influenza virus // Nature. — 2009. — V. 459. — P. 931–939.
21. *Sang R., Onyango C., Gachoa J. et al.* Tickborne arbovirus surveillance in market livestock, Nairobi, Kenya // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 7. — P. 1074–1080.
22. *Stevens J., Corper A.L., Basler C.F. et al.* Structure of the uncleaved human H1 hemagglutinin from the extinct 1918 nfluenza virus // Science. — 2003. — V. 21. — P. 1744–1748.
23. *Taubenberger J.K., Reid A.H., Krafet A.E. et al.* Initial genetic characterization of the 1918 «Spanish» influenza virus // Science. — 1997. — V. 275. — P. 1793–1796.
24. *Tong S., Li Y., Rivailler P. et al.* A distinct lineage of influenza A virus from bats // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2012. — V. 109. — P. 4269–4274.
25. *Webster R.G., Bean W.J., Gorman O.T. et al.* Evolution and ecology of influenza A viruses // Microbiol. Rev. — 1992. — V. 56. — P. 152–179.

1.2.2.5.10. Пикобирнавирусы (*Picobirnaviridae*) (*Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю.*)

Название семейства происходит от лат. *pico* — маленький и лат. приставки *bi* — двойной, что отражает небольшие размеры генома, содержащего два сегмента дцРНК. Сем. *Picobirnaviridae* состоит из единственного номинативного рода ***Picobirnavirus***, включающего: пикобирнавирус человека (HPBV — human picobirnavirus) (прототипный); пикобирнавирус КРС (BPBV — bovine picobirnavirus); пикобирнавирус кур (ChPBV — chicken picobirnavirus); пикобирнавирус собак (DPBV — dog picobirnavirus); пикобирнавирус жеребят (FoaPBV — foal picobirnavirus); пикобирнавирус гигантского муравьеда (GAPBV — giant anteater picobirnavirus); пикобирнавирус морских свинок (GPPBV — guinea pig picobirnavirus); пикобирнавирус хомяков (HamPBV — hamster picobirnavirus); пикобирнавирус свиней (RbPBV — porcine picobirnavirus); пикобирнавирус кроликов (RbPBV — rabbit picobirnavirus); пикобирнавирус крыс (RtPBV — rat picobirnavirus); пикобирнавирус змей (SnPBV — snake picobirnavirus) [1, 2, 3, 5, 6, 11].

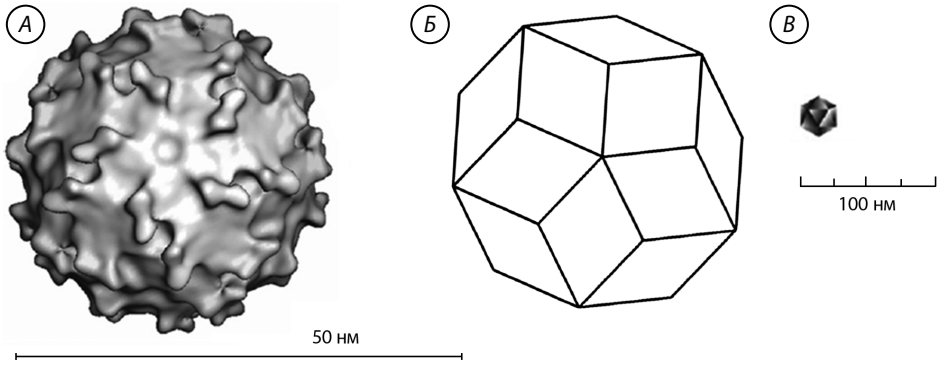


Рис. 1.2.59. Морфология вириона представителей *Picobirnaviridae* [3, 4]:
А — реконструкция вириона HPBV (*Picobirnavirus*); *Б* — расположение субъединиц вириона (подробно см. в тексте); *В* — схематическое изображение вириона

Безоболочечный вирион пикобирнавирусов имеет форму сферического полиэдра (35–37 нм), составленного из 30 ромбических граней (рис. 1.2.59), каждая из которых представляет собой димер капсидного белка CP (см. рис. 1.2.59) [4]; ρ_{CsCl} = 1,38–1,40 г/см^3 [3].

Геном *Picobirnaviridae* представлен 2 сегментами дцРНК (2,4–2,6 и 1,5–1,7 тыс. п.н.о.). Больший сегмент содержит три ORF, одна из которых (ORF3) кодирует предшественник капсидного белка. Функции белков остальных двух ORF1 и ORF2 неизвестны. Второй сегмент вгРНК кодирует вирусный фермент RdRp [2, 3, 6].

Пикобирнавирусы распространены повсеместно среди млекопитающих (включая человека) (*Mammalia*), птиц (*Aves*) и пресмыкающихся (*Reptilia*) и часто обнаруживаются в фекалиях и сточных водах [7, 10]. HPBV были выявлены в респираторном тракте у людей, PPBV — у свиней [7, 8]. Вирусы сем. *Picobirnaviridae* являются причиной гастроэнтеритов и, возможно, вялых параличей у детей [9, 10].

Литература

1. *Banyai K., Martella V., Bogdan A. et al.* Genogroup I picobirnaviruses in pigs: evidence for genetic diversity and relatedness to human strains // J. Gen. Virol. — 2008. — V. 89. — P. 534–539.
2. *Carruyo G.M., Mateu G., Martinez L.C. et al.* Molecular characterization of porcine Picobirnaviruses and development of a specific reverse transcription-PCR assay // J. Clin. Microbiol. — 2008. — V. 46. — P. 2402–2405.
3. *Delmas B.* Family Picobirnaviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 535–539.
4. *Duquerroy S., Da Costa B., Henry C. et al.* The Picobirnaviruscrystal structure provides functional insights into virion assembly and cell entry // EMBO J. — 2009. — V. 28. — P. 1655–1665.
5. *Fregolente M.C., Gatti M.S.* Nomenclature proposal for picobirnavirus // Arch. Virol. — 2009. — V. 154. — P. 1953–1954.
6. *Ghosh S., Kobayashi N., Nagashima S. et al.* Molecular characterization of full-length genomic segment 2 of a bovine picobirnavirus (PBV) strain: evidence for high genetic diversity with genogroup I PBVs // J. Gen. Virol. — 2009. — V. 90. — P. 2519–2524.
7. *Smits S.L., Poon L.L., van Leeuwen M. et al.* Genogroup I and II picobirnaviruses in respiratory tracts of pigs // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — P. 2328–2330.
8. *Smits S.L., van Leeuwen M., Schapendonk C.M. et al.* Picobirnaviruses in the human respiratory tract // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — № 9.
9. *Van Leeuwen M., Williams M.M., Koraka P. et al.* Human picobirnaviruses identified by molecular screening of diarrhea samples // J. Clin. Microbiol. — 2010. — V. 48. — № 5. — P. 1787–1794.
10. *Victoria J.G., Kapoor A., Li L. et al.* Metagenomic analyses of viruses in stool samples from children with acute flaccid paralysis // J. Virol. — 2009. — V. 83. — № 9. — P. 4642–4651.
11. *Woo P.C., Lau S.K., Bai R. et al.* Complete genome sequence of a novel picobirnavirus, otarine picobirnavirus, discovered in California sea lions // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 11. — P. 6377–6378.

1.2.2.5.11. Реовирусы (*Reoviridae*)

(*Львов Д.К., Альховский С.В., Урываев Л.В., Щелканов М.Ю.*)

Термин «реовирусы» был введен в 1959 г. Sabin и происходит от англ. *respiratory-enteric*, что указывает на способ передачи и источник выделения вируса. Вскоре было установлено, что некоторые реовирусы вызывают заболевания человека. Сем. *Reoviridae* объединяет более 500 представителей, распространённых на всех континентах и паразитирующих в грибах, растениях, членистоногих, позвоночных (рептилиях, пресмыкающихся, птицах, млекопитающих, человеке) (табл. 1.2.24).

Объединение реовирусов в одно семейство основано на сходстве основных таксономических характеристик вириона и генома в форме двунитевой сегментированной (10–12 сегментов) РНК, особенности структуры капсида (2–3 белковых слоя, квазисферический капсид, икосаэдрический тип симметрии). Между вирусами отдельных родов нет антигенных перекрестов. Некоторые вирусы вызывают гемагглютинацию.

Реовирусы состоят из двух подсемейств и 15 родов. Подсем. ***Spinareovirinae*** включает 9 родов: ***Aquareovirus*** (от лат. *aqua* — вода), ***Coltivirus*** (от англ. *Colorado thick encephalitis* — колорадская клещевая лихорадка), ***Cypovirus*** (от англ. *cytoplasmic polyhedrosis* — цитоплазма-

Таблица 1.2.24

Вирусы сем. *Reoviridae*

	Род	Число сегментов дцРНК	Виды	Инфицируемые хозяева	Переносчики
Spinareovirinae	*Orthoreovirus*	10	Ортореовирус млекопитающих — MRV-1La (Mammalian orthoreovirus) Ортореовирус птиц — ARV-1133 (Avian orthoreovirus) Ортореовирус бабуинов — BRV (Baboon orthoreovirus) Ортореовирус летучих мышей — NBV (Nelson Bay orthoreovirus) Ортореовирус рептилий — RRV-Py (Reptilian orthoreovirus)	Позвоночные животные (человек, приматы, летучие мыши, змеи, птицы, синьи, грызуны и др.)	–
	Aquareovirus	11	Аквареовирус A (Aquareovirus A) — реовирус кеты CS — CSRV (Chum salmon reovirus CS) Аквареовирус B (Aquareovirus B) — реовирус чавычи — GRCV (Chinook salmon reovirus B) Аквареовирус C (Aquareovirus C) — реовирус золотистого синца (GSRV — Golden shiner reovirus) Аквареовирус D (Aquareovirus D) — реовирус канального сомика (CCRV — Channel catfish reovirus) Аквареовирус E (Aquareovirus E) — реовирус палтуса (TurRV — Turbot reovirus) Аквареовирус F (Aquareovirus F — реовирус кеты PSR (PSRV — Chum salmon reovirus PSR) Аквареовирус G (Aquareovirus G) — реовирус американского белого амура (AGCRV — American grass carp reovirus)	Водные пойкилотермные позвоночные (рыбы), а также моллюски	–
	Oryzavirus	10	Лохматой карликовости ежовника (ERSV — *Echinochloa* ragged stunt virus) Лохматой карликовости риса (RRSV — Tai-Rice ragged stunt virus)	Растения сем. *Graminae*	Насекомые (дельфациды *Nilaparvata lugens; Sogatella longifurcifera*)
	Fijivirus	10	Группа 1 (Fijivirus group 1) Вирус болезни Фиджи — FDV (Fiji disease virus) Группа 2 (Fijivirus group 2) Вирус черно-полосатой карликовости риса — RBSDV-ZJ (Rice black streaked dwarf virus) Вирус грубой карликовости кукурузы — MRDV-IT (Maize rough dwarf virus) Вирус Мал-де-Рио-Куарто — MRCV-ARG (Mal de Rio Cuarto virus) Вирус карликовости Панголы — PaSV (Pangola stunt virus) Группа 3 (Fijivirus group 3) Вирус стерильной карликовости овса — OSDV (Oat sterile dwarf virus) Группа 4 (Fijivirus group 4) Вирус карликовости чеснока — GDV (Garlic dwarf virus)	Растения сем. *Graminae*, *Liliaceae*	Насекомые (дельфациды планто-перы отр. *Hemiptera*)
			Группа 5 (Fijivirus group 5) Реовирус коричневой дельфациды — NLRV (*Nilaparvata lugens* reovirus)	Коричневая дельфацида *Nilaparvata lugens*	

	Род	Число сегментов дцРНК	Виды	Инфицируемые хозяева	Переносчики
	Mycoreovirus	11 (12)	Группа 1 (11 сегментов) Микореовирус 1 — CpMYRV-1 / 9B21 (*Mycoreovirus 1*, Cryphonectria parasitica mycoreovirus-1 (9B21)) Микореовирус 2 CpMYRV-2 / C18 (*Mycoreovirus 2*, Cryphonectria parasitica mycoreovirus-2 (C18)) Группа 2 (12 сегментов)) Микореовирус 3 — RnMYRV-3 / W370 (*Mycoreovirus 3*, Rosellinia necatrix mycoreovirus-3 (W370))	Грибы	–
	Cypovirus	10 (11)	Циповирус 1 — BmCPV-1 (Cypovirus 1, Bombyx mori cypovirus 1) Циповирус 2 — AuCPV-2 (Cypovirus 2, Aglais urticae cypovirus 2) Циповирус 3 — ApCPV-3 (Cypovirus 3, Anaitis plagiata cypovirus 3) Циповирус 4 — AaCPV-4 (Cypovirus 4, Antheraea assamensis cypovirus 4) Циповирус 5 — EsCPV-5 (Cypovirus 5, Euxoa scandens cypovirus 5) Циповирус 6 — AuCPV-6 (Cypovirus 6, Aglais urticae cypovirus 6) Циповирус 7 — MbCPV-7 (Cypovirus 7, Mamestra brassicae cypovirus 7) Циповирус 8 —AgCPV-8 (Cypovirus 8, Abraxas grossulariata cypovirus 8) Циповирус 9 — AsCPV-9 (Cypovirus 9, Agrotis segetum cypovirus 9) Циповирус 10 — AlCPV-10 (Cypovirus 10, Aporophyla lutulenta cypovirus 10) Циповирус 11 — HaCPV-11 (Cypovirus 11, Heliothis armigera cypovirus 11) Циповирус 12 — AgCPV-12 (Cypovirus 12, Autographa gamma cypovirus 12) Циповирус 13 — PhCPV-13 (Cypovirus 13, Polistes hebraeus cypovirus 13) Циповирус 14 — LdCPV-14 (Cypovirus 14, Lymantria dispar cypovirus 14) Циповирус 15 — TnCPV-15 (Cypovirus 15, Trichoplusia ni cypovirus 15) Циповирус 16 — CfCPV-16) Cypovirus 16, Choristoneura fumiferana cypovirus 16)	Членистоногие	–
	Idnoreovirus	10	Идноreовирус 1 — DpIRV-1 (Idnoreovirus 1, Diadromus pulchellus idnoreovirus-1) Идноreовирус 2 — HeIRV-2 (Idnoreovirus 2, Hyposoter exiguae idnoreovirus-2) Идноreовирус 3 — MdIRV-3 (Idnoreovirus 3, Musca domestica idnoreovirus-3) Идноreовирус 4 — DoIRV-4 (Idnoreovirus 4, Dacus oleae idnoreovirus-4) (Dacus oleae reovirus) Идноreовирус 5 — CcIRV-5 (Idnoreovirus 5, Ceratitis capitata idnoreovirus-5)	Насекомые	–
	Dinovernavirus	9	Реовирус комаров *Aedes pseudoscutellaris* — APRV (*Aedes pseudoscutellaris* reovirus)	*Aedes pseudoscutellaris*	–
	Coltivirus	12	Колорадской клещевой лихорадки (ККЛ) — CTFV-Fl (Colorado tick fever virus) Ияч — EYAV-Fr578 (Eyach virus)	Позвоночные животные, включая человека	Преимущественно клещи (*Dermacentor spp.*, *Ixodes spp.* и др.). Комары

Продолжение табл. ↪

Окончание табл. 1.2.24

	Род	Число сегментов дцРНК	Виды	Инфицируемые хозяева	Переносчики
Sedoreovirinae	*Orbivirus*		Африканской чумы лошадей — AHSV-1 (*African horse sickness virus*) Катаральной лихорадки овец (болезни синего языка) — BTV-10 (Bluetongue virus) Чангинола — CGLV (Changuinola virus, близкородственные вирусы: Almeirim virus, Altamira virus, Caninde virus, Gurupi virus, Irituia virus, Jamanxi virus, Jari virus, Monte Dourado virus, Ourem virus, Purus virus, Saraca virus) Ченуда — CNUV (Chenuda virus, близкородственные вирусы: Baku virus, Essaouira virus, Huncho virus, Kala Iris virus, Mono Lake virus, Sixgun city virus) Хобар Горг — CGV (Chobar Gorge virus, близкородственные вирусы: Fomede virus) Коррипарта CORV-MRM1 (Corriparta virus, синонимичные вирусы: Acado virus, Jacareacanga virus) Эпизоотической геморрагической лихорадки — EHDV-1 (Epizootic hemorrhagic disease virus, близкородственные вирусы: Ibaraki virus (EHDV-2)) Лошадиного энцефалита — EEV-1 (Equine encephalosis virus) Эубинанджи — EUBV (Eubenangee virus, близкородственные вирусы: Ngoupe virus, Pata virus, Tilligerry virus) Грейт-Айленд — GIV (Great Island virus, близкородственные вирусы: Above Maiden virus, Aniva virus, Arbroath virus, Bauline virus, Broadhaven virus, Cape Wrath virus, Colony virus, Colony B North virus, Ellidaey virus, Foula virus, Great Saltee Island virus, Grimsey virus, Inner Farne virus, Kemerovo virus, Kenai virus, Kharagysh virus, Lipovnik virus, Lundy virus, Maiden virus, Mill Door virus, Mykines virus, North Clett virus, North End virus, Nugget virus, Okhotskiy virus, Poovoot virus, Rost Island virus, St Abb's Head virus, Shiant Islands virus, Thormodseyjarlettur virus, Tillamook virus, Tindholmur virus, Tribec virus, Vearoy virus, Wexford virus, Yaquina Head virus) Йери — IERIV (Ieri virus, близкородственные вирусы: Gomoka virus, Arkonam virus) Лебомбо — LEBV-1 (Lebombo virus) Орунго — ORUV-1 (Orungo virus) Палиам — PALV (Palyam virus, близкородственные вирусы: Kasba virus, Chuzan virus, Abadina virus, Bunyip creek virus, CSIRO village virus, D'Aguilar virus, Gweru virus, Kindia virus, Marrakai virus, Marondera virus, Nyabira virus, Petevo virus, Vellore virus) Перуанской чумы лошадей — PHSV-1 (Peruvian horse sickness virus) Санта Круз — SCRV-1 (St. Croix River virus) Уматилла — UMAV (Umatilla virus, близкородственные вирусы: Llano Seco virus, Minnal virus, Netivot virus) Вад Медани — WMV (Wad Medani virus, близкородственные вирусы: Seletar virus)	Позвоночные (человек, овцы, лошади, коровы, грызуны, птицы и др.)	Клещи, комары и другие кровососущие

	Род	Число сегментов дцРНК	Виды	Инфицируемые хозяева	Переносчики
			Валлал — WALV (Wallal virus, близкородственные вирусы: Mudjinbarry virus, Wallal K virus) Варрего — WARV (Warrego virus, близкородственные вирусы: Mitchell river virus, Warrego K viru) Вонгор — WGRV-V195 (Wongorr virus, близкородственные вирусы: Paroo river virus, Picola virus) Орбивирус Юннань — YUOV-1 (Yunnan orbivirus)		
	Rotavirus	11	Ротавирус А — SiRV-A/SA11 (Rotavirus A, Simian rotavirus A/SA11) Ротавирус В — RV-B/WH-1 (Rotavirus B) Ротавирус С — HRV-C/Bristol (Rotavirus C, Human rotavirus C/Bristol) Ротавирус Д — AvRV-D/05V0059 (Rotavirus D, Chicken rotavirus) Ротавирус Е — PoRV-E/DC-9 (Rotavirus E, Porcine rotavirus E/DC-9) Ротавирус Ф — RV-F (Rotavirus F, Chicken rotavirus F/A4) Ротавирус Джи — RV-G (Rotavirus G, Chicken rotavirus G/555, Human NAD-RV/ J19)	Позвоночные животные, включая человека (Ротавирусы А-С)	–
	Seadornavirus	12	Банна — BAV-Ch (Banna virus) Кадипиро — KDV-Ja7075 (Kadipiro virus) Ляонинг — LNV-NE97-12 (Liao ning virus)	Позвоночные (человек)	Комары *Culex spp.*, *Anopheles spp.*, *Aedes dorsalis*
	Phytoreovirus	12	Карликовости риса — RDV-A (Rice dwarf virus) Галловой карликовости риса — RGDV-TH (Rice gall dwarf virus) Раневой опухоли — WTV (Wound tumor virus)	Растения (в частности, сем. *Gramineae*)	Насекомые-планто-перы (в частности, цикады *Recilia*, *Agallia*, *Agalliopsis*, *Nephotettix*)
	Cardoreovirus	12	Реовирус китайского мохнаторукого краба — ESRV (*Eriocheir sinensis* reovirus)	Краб *Eriocheir sinensis*	–
	Mimoreovirus	11	Реовирус жгутиконосца *Micromonas pusilla* — MpRV (*Micromonas pusilla* reovirus)	Морские простейшие	–
Неклассифицированные реовирусы			Реовирусы членистоногих (Viruses of *Arthropoda*) Реовирусы ракообразных (Viruses of *Crustacea*) Вирусы паукообразных (Viruses of *Arachnida*)		

тический полиэдроз), ***Dinovernavirus*** (от *double stranded insect novem* (от лат. «9») segmented RNA viruses — двухнитчатых сегментированных РНК-содержащих вирусов насекомых), ***Fijivirus*** (от о. Фиджи, где был выделен вирус), ***Idnoreovirus*** (от англ. *insect derived u non-occluded*, т.е. вирус насекомых, не включающийся в полиэдры), ***Mycoreovirus*** (от лат. *myco* — грибы), ***Orthoreovirus*** (от греч. *orthos* — правильный), ***Oryzavirus*** (от лат. названия риса).

Подсемейство ***Sedoreovirinae*** состоит из 6 родов: *Cardoreovirus* (от Carcinus — краб и dodeca (от др.-греч. *dodeka* — 12), Mimoreovirus (от Micromonas — название рода прототипного вируса), Orbivrus (от лат. *orbi* — кольцо, для обозначения кольцевидных структур на поверхности капсида), Phytoreovirus (от греч. *phyton* — растение), Rotavirus (от лат. *rota* — колесо со спицами), Seadornavirus (сокращённо от англ. South eastern Asia dodeca RNA-virus) [5].

Масса реовирусных частиц — около 120 МДа; плотность в градиенте CsCl — 1,36–1,39 г/см^3; чувствительность к изменениям среды в пределах pH 3,0–10,5 в зависимости от типа строения капсида. Реовирусы не имеют липидной оболочки, они более устойчивы, чем оболочечные липидсодержащие вирусы, к органическим растворителям и детергентам. Их РНК-содержащий капсид организован в виде двух или трех концентрических белковых слоёв, последний из которых (наружный суперкапсид) у представителей некоторых родов может быть пронизан широкими «башнеподобными» белковыми шипами. Число суперкапсидных слоёв является отличительной чертой каждого рода реовирусов. По этому признаку все реовирусы можно разделить на две группы: а) вирусы с шипами на поверхности капсида или зрелого вириона в 12 вершинах икосаэдрических фасеток (*Orthoreovirus*, *Cyporus*, *Aquareorus*, *Oryzarus*, *Fijivirus*, *Idnorus*, *Mycoviruses*); б) вирусы с относительно «гладкой поверхностью», без выступов и шипов (*Orbivirus*, *Rotavirus*, *Seadornavirus*, *Coltivirus*, *Phytoviruses*). Вирионы некоторых родов второй группы имеют относительно лабильный и иногда неполный внутренний белковый слой. У циповирусов несколько капсидов (внутри клетки) обычно инкорпорированы в белковоподобные кристаллы, так называемые полиэдры, на 90% состоящие из белка полиэдрина. Это обеспечивает их длительное сохранение во внешней среде и возможность эффективного заражения клеток хозяина. Обладая сегментированным геномом, при коинфекции реовирусы могут обмениваться фрагментами генома с образованием новых жизнеспособных вариантов, однако в естественных условиях такой обмен (реассортация) может происходить только между близкородственными вирусами.

Геномная РНК составляет 15–20% от сухого веса частицы [10]. В каждом инфекционном вирионе в эквимолярных пропорциях содержится (в зависимости от рода) 10, 11 или 12 сегментов двунитевой РНК, составляющих в совокупности вирусный геном. Общая молярная масса генома — 12–20 МДа. Положительная цепь в каждом дуплексе РНК кэпирована по 5′-концу; 3′- и 5′-концы плюс-цепи РНК содержат короткие консервативные последовательности, участвующие в процессах транскрипции и репликации вирусных РНК. Обе нити РНК терминированы 3′-ОН без полиаденилирования. Интактные вирионы некоторых вирусов содержат значительное количество коротких одноцепочечных РНК. Белки в сумме составляют 80–85% сухого веса вириона. Белки внутреннего капсидного слоя обеспечивают репликацию геномных РНК и формирование мРНК, а структурные белки среднего и/или наружного слоя капсида защищают вирусный геном и обладают антигенной активностью. По крайней мере, 3 внутренних белка обладают энзиматической активностью, связанной с репликацией РНК и кэпированием: наиболее консервативная РНК-зависимая РНК-полимераза (*pol*), которая может функционировать и как транскриптаза, и репликаза; нуклеотидфосфогидролаза; гуанилилтрансфераза; две метилтрансферазные активности и хеликаза (фермент HEL, расплетающий двойную цепь геномной РНК). Несколько минорных белков выполняют структурную роль вместе с тремя (по крайней мере) капсидными белками [13, 14]. Аминокислотная последовательность белка *pol* у представителей разных родов отличается более чем на 74%, а уровень вариаций *pol*

у разных типов достигает 67%. Среди ротавирусов группы B вариабельность pol составляет до 79%. Капсидные белки реовирусов позвоночных обладают видоспецифической и типоспецифической антигенной активностью. У вирусов беспозвоночных и растений белки более униформны и менее вариабельны как антигены, вероятно, за счёт отсутствия у хозяина вируснейтрализующих антител и как следствие отсутствия антигензависимой селекции.

Орторео- и ротавирусы репродуцируются только в клетках позвоночных и передаются между хозяевами аэрогенным или фекально-оральным способом. Орби-, колти- и сидорнавирусы могут размножаться в членистоногих (переносчики: комары, клещи, москиты) и позвоночных хозяевах. Вирусы растений (фиторео-, фиджи- и оризавирусы) размножаются в растениях и переносчиках и передаются контактным способом. Медицинское значение имеют представители родов *Orthoreovirus*, *Rotavirus*, *Orbivirus*, *Coltivirus*, *Seadornavirus*.

Род *Orthoreovirus* (прототипный представитель — ортореовирус млекопитающих) включает вирусы пяти видов позвоночных: ортореовирусы птиц (кур — 1733, 176, S1133, SK138a; уток — 89026, 89330; гусей — D15\99; индюков — NC 98); бабуинов; млекопитающих (Lang, D5\Jones, Dearing, Ndelle); летучих мышей (Нельсон-Бей); рептилий (питонов). Филогенетический анализ сигма-белка наружного капсидного слоя показал, что все ортореовирусы эволюционировали независимо, от одного прародителя.

Масса вирионов 130 МДа; коэффициент седиментации ($s_{20,W}$) — 730 S. Вирус сохраняет инфекционность в широком диапазоне pH 3,0–11,0. В центре вириона располагается РНП диаметром 48 нм, составленный из геномной двуцепочечной РНК, окружённой 120 копиями белка «лямбда-1» (HEL). Снаружи РНП располагается внутренний капсид диаметром 60 нм. Вирионная РНК (15 МДа; 23 500 н.п.) составляет ≈ 11,5% массы вириона, из них $^1/_4$ приходится на короткие олигонуклеотиды длиной 2–20 н.о. Поверхность вириона покрыта 600 пальцевидными выступами, формирующими 60 гексамерных и 60 тетрамерных кластеров, окружающих радиально отходящие от внутреннего капсидного слоя полые «шипы», через которые выходят синтезированные транскрипты. Субвирусные частицы, лишенные наружного белкового слоя, инфекционны. Характерные черты рода: 12 «шипов», отходящих от поверхности нуклеокапсида в вершинах икосаэдрических фасеток, 10 сегментов двуцепочечной РНК (3 больших (L), 3 средних (M) и 4 малых (S), кодирующих соответственно 3 лямбда-, 3 мю- и 4 сигма-белка), причём 10-й полицистронный сегмент кодирует более и мелкие генные продукты. Сигма-1-белок является серотип-специфическим антигеном. Гомология сигма-белков варьирует в пределах 90–97%. Члены всех пяти типов ортореовирусов, за исключением реовируса млекопитающих, вызывают образование синцитий. У человека реовирусная инфекция протекает остро, с преимущественным поражением верхних дыхательных путей и ЖКТ. Резервуар и источник инфекции — инфицированный человек, выделяющий вирус до 5 недель (из носоглотки и фекалий) [8].

Род *Orbivirus* (прототипный представитель — вирус синего языка овец) включает в себя типичные арбовирусы: африканской болезни лошадей (9 серотипов); синего языка овец (24 серотипа); Чангуинола (12 серотипов); Ченуда (7 серотипов); Хобар-Горг (2 серотипа); Коррипарта (6 серотипов); эпизоотической геморрагической болезни (10 серотипов); энцефалоза лошадей (7 серотипов); Эубенанджи (4 серотипа); Иери (3 серотипа); Грейт-Айленд (36 серотипов); Лебомбо (1 серотип); Орунго (4 серотипа); Палиам (13 серотипов); перувианской болезни лошадей (1 серотип); Сент-Круа-ривер (1 серотип); Уматилла (4 серотипа); Вад-Медани (2 серотипа); Валлал (3 серотипа), Варрего (3 серотипа); Вонгорр (8 серотипов). Возможные члены рода: Андасибе, Кодаджас, Ифе, Итупиранда, Джапанаут, Каммаванпеттаи, озеро Кландерон, Матукаре, Тембе, Тракамбе, Юньнань. Более 150 орбивирусов включены в 21 серокомплекс; 11 не сгруппированы; для семи (Грейт-Айленд, лихорадка Кемерово, африканская болезнь лошадей, Лебомбо, Коррипарта, Орунго, Чангвинола) установлена способность вызывать патологию че-

ловека. Заболевания, спорадические или в виде вспышек, обычно протекают доброкачественно, без летальных исходов (см. пар. 2.4.1.4.1). Ряд вирусов, передаваемых в природе мокрецами, имеет большое ветеринарное значение: например, возбудители африканской болезни лошадей, синего языка овец, эпизоотической геморрагической болезни оленей и др. Вирусы антигенного комплекса Кемерово тесно связаны с птицами и могут переноситься ими на большие расстояния.

Диаметр орбивирусной частицы около 90 нм, сердцевины вирионов — 73 нм. В процессе выхода из клетки хозяина через плазматическую мембрану вирионы приобретают нестабильную оболочку, поэтому препараты неочищенного вируса часто ассоциированы с мембранными компонентами клетки. Масса вириона 108 МДа. Орбивирусы содержат 10 сегментов двуцепочечной РНК и минорные белки внутреннего капсидного слоя (белки транскриптазного комплекса). Плавучая плотность вириона в градиенте CsCl 1,36 г/см^3 (вирионы) и 1,40 г/см^3 (сердцевина), коэффициент седиментации в сахарозе 550 S и 470 S соответственно. В отличие от ортореовирусов вирионы стабильны только в пределах pH 6,5–10,2; при pH 3,0 частицы полностью теряют инфекционность. В сыворотке крови или растворе альбумина при 4 °С и pH 8,0 вирус сохраняет инфекционные свойства более года. Геномная РНК (суммарная величина 19,2 тыс. н.п.) составляет 12 и 19,5% от веса вириона или его серцевины соответственно. Эффективность транскрипции сегментов геномной РНК различна, причём большее число копий формируется на самых коротких сегментах. На сегментах S9 и S10 транскрибируются мРНК с двумя инициирующими кодонами AUG, что обеспечивает синтез двух белков (факторов регуляции репликации геномных РНК) на каждой из этих мРНК.

Род *Rotavirus* (см. пар. 2.4.1.6) получил название на основании особой структуры вириона, напоминающей зубчатое колесо или шестеренку. Типичный представитель рода — ротавирус человека (SA11 — прототипный вирус). Род включает вирусы: ротавирус A (обезьян); ротавирус B; ротавирус C (человека C/Bristol); ротавирус D (кур) [15]; ротавирус E (свиньи); возможно, также ротавирус F (кур, F/A4) и ротавирус G (кур, G555). Ещё одну, необозначенную отдельную группу формируют два ротавируса, выделенных во время эпидемий диареи в Китае и Бангладеш (ротавирус J19 и ротавирус B219), и близкий к ним ротавирус свиней SKA-1 [4, 9, 12, 16].

Геномная двуцепочечная РНК (18 550 н.п.) имеет содержание A+U на уровне 58–67%. В вирионах не содержатся олигонуклеотиды. Трехслойный капсид окружает 11 сегментов генома (от 667 до 3 302 н.п.), два из которых (9-й и 11-й сегменты) имеют по две открытые рамки считывания (ORF). Из 13 вирусных белков три гликозилированы (в VP7 и NSP4 — аспарагин, а в NSP5 — серин и/или треонин). Формирующийся вирион во время почкования незрелых частиц через систему эндоплазматического ретикулума клетки временно приобретает дополнительную липидную оболочку, которая утрачивается в зрелой частице. Вирионы относительно термостабильны даже при 50 °С и сохраняют жизнеспособность при 4 °С в течение нескольких месяцев. Для сохранения инфекционных свойств вируса необходимо сохранение наружного слоя капсида, который стабилизируют ионы Ca^{2+}; ρ_{CsCl} = 1,37 г/см^3; $s_{20,w}$ = 520–530 S.

На основании перекрестных реакций торможения гемагглютинации (РТГА) выделяют 7 серотипов: A, B, C, D, E, F, G. Ротавирусы серотипов A, B и C обнаружены у человека и животных; D, E, F, G — только у животных. Отдельные виды ротавирусов (человека, обезьян, коров, лошадей, овец, коз, оленей, собак, кроликов, кошек, морских свинок, мышей и птиц) можно идентифицировать как близкородственные на основании: а) способности к реассортации с образованием жизнеспособных вариантов; б) высокого уровня перекрёстных серологических реакций (ИФА, РТГА, РН) с прототипным штаммом; в) высокой гомологии консервативных участков геномной РНК; г) спектра естественных хозяев и чувствительных клеточных культур.

По данным ВОЗ, в мире ротавирусные гастроэнтериты становятся причиной смерти

1–3 млн детей ежегодно, а ротавирусная инфекция составляет до 25% случаев «диареи путешественников».

Род *Coltivirus* (прототипный представитель колорадской клещевой лихорадки (ККЛ)) (см. пар. 2.3.10.4.5.1) включает вирусы: ККЛ; калифорнийского зайца; Ияч и, возможно, вирус Реки Лососей. Последний был выделен от больного человека, штат Айдахо, США. Вирус ККЛ эндемичен на северо-западе Северной Америки и вызывает заболевание (см. пар. 2.3.10.4.5.1), клинически сходное с риккетсиозной лихорадкой Скалистых Гор. Вирус Ияч выделен в Европе (Франция, Германия) от клещей *I. ricinus* и *I. ventalloi*, имеет выраженную антигенную связь с ККЛ. Геном ККЛ (29 000 н.п.) содержит 12 сегментов двуцепочечной РНК, гомология между штаммами для нуклеотидных последовательностей достигает 90–99%. С другими вирусами рода гомология фрагментов находится в пределах 55–86%. Выявлена высокая гомология (50%) белка, кодируемого сегментом S7 вируса Ияч, с последовательностью белка саркоплазмы клеток кролика *Oryctolagus cunniculus*, что позволяет предполагать у колтивирусов не только возможность генетической реассортации сегментов, но и внутригенную рекомбинацию, в том числе с генетическим материалом хозяина.

Род *Seadornavirus* (прототипный представитель — вирус Банна) включает вирусы: Банна, Кадипиро и Лаонинг, распространённые в экваториальной, субэкваториальной и тропических климатических зонах Юго-Восточной Азии (Китай, Индонезия) и передаваемые комарами *Culex vishnui*, *C. fuscocephalus*, *Anopheles vagus*, *An. aconitus*, *An. subpictus*, *Aedes dorsalis*. Вирус Банна был выделен от комаров и больных людей (из сыворотки крови и спиномозговой жидкости) с неврологическими симптомами (см. пар. 2.3.10.1.4.2). Вирусные частицы диаметром 60–70 нм имеют два концентрических капсидных слоя и сердцевину диаметром 40–50 нм. Физико-химические свойства вириона сходны у представителей родов *Seadornavirus* и *Coltivirus*. Геном содержит 12 сегментов двуцепочечной РНК, на каждом из которых синтезируется по одному виду мРНК. Вирус культивируют в культуре клеток насекомых. Вирус Банна размножается в цитоплазме клеток и подавляет синтез клеточной ДНК и белка.

Вирусы рода *Aquareovirus* поражают в основном рыб и некоторые виды моллюсков; вирусы родов *Cypovirus* и *Idnovirus* — насекомых; родов *Fijivirus*, *Phytovirus* и *Oryzavirus* — растения; вирусы рода *Mycovirus* — грибы.

Литература

1. *Реовирусные* инфекции // В кн.: Инфекционная патология животных / Ред. А.Я. Самуйленко, Б.Н. Соловьёв, Е.А. Непоклонов, Е.С. Воронин. — М.: ИКЦ «Академкнига», 2006. — Т. 1. — С. 6–67.
2. *Тейлер К.Л., Филдс Б.Н.* Репликация реовирусов // В кн.: Вирусология (в 3 т.) / Ред. Б.Н. Филдс, Д. Найт. — М.: Мир, 1989. — Т. 2. — С. 265–342.
3. *Урывaев Л.В.* Семейство *Reoviridae* // В кн.: Общая и частная вирусология. — М.: Медицина, 1982. — Т. 2. — С. 23–48.
4. *Alam M.M., Kobayashi N., Ishino M. et al.* Genetic analysis of an ADRV-N-like novel rotavirus strain B219 detected in a sporadic case of adult diarrhea in Bangladesh // Arch. Virol. — 2007. — V. 152. — № 1. — P. 199–208.
5. *Attoui H., Mertens P.C., Becnel J.* Family Reoviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 541–637.
6. *Attoui H., Mohd Jaafar F., Biagini P. et al.* Genus Coltivirus (family Reoviridae): genomic and morphologic characterization of Old World and New World viruses // Arch. Virol. — 2002. — V. 147. — P. 533–561.
7. *Billoir F., Attoui H., Biagini P. et al.* Complete sequence determination and genetic analysis of Banna virus and Kadipiro virus: proposal for assignment to a new genus (Seadornavirus) within the family Reoviridae // J. Gen. Virol. — 2000. — V. 81. — P. 1507–1515.
8. *Day J.M.* The diversity of the orthoreoviruses: molecular taxonomy and phylogentic divides // Infect. Genet. Evol. — 2009. — V. 9. — № 4. — P. 390–400.
9. *Jiang S., Ji S., Tang Q. et al.* Molecular characterization of a novel adult diarrhoea rotavirus strain J19 isolated in China and its significance for the evolution and origin of group B rotaviruses // J. Gen. Virol. — 2008. — V. 89. — № 10. — P. 2622–2629.
10. *Matthijnssens J., Ciarlet M., Rahman M. et al.* Recommendations for the classification of group A rotaviruses using all 11 genomic RNA segments // Arch. Virol. — 2008. — V. 153. — № 8. — P. 1621–1629.
11. *Mertens P.P.C., Duncan R., Attoui H. et al.* Family Reoviridae // In: Virus Taxonomy. Eight Report of the

International Committee on Taxonomy of Viruses / Eds. C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff, et al. — Elsevier Academic Press, 2005. — P. 447–454.
12. *Nagashima S., Kobayashi N., Ishino M. et al.* Whole genomic characterization of a human rotavirus strain B219 belonging to a novel group of the genus Rotavirus // J. Med. Virol. — 2008. — V. 80. — № 11. — P. 2023–2033.
13. *Roy P.* Bluetongue virus: dissection of the polymerase complex // J. Gen. Virol. — 2008. — V. 89. — № 8. — P. 1789–1804.
14. *Roy P.* Functional mapping of bluetongue virus proteins and their interactions with host proteins during virus replication // Cell Biochem. Biophys. — 2008. — V. 50. — № 3. — P. 143–157.
15. *Trojnar E., Otto P., Roth B. et al.* The genome segments of a group D rotavirus possess group A-like conserved termini but encode group-specific proteins // J. Virol. — 2010. — V. 84. — № 19. — P. 10254–10265.
16. *Wakuda M., Ide T., Sasaki J. et al.* Porcine rotavirus closely related to novel group of human rotaviruses // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 8. — P. 1491–1493.

1.2.2.5.12. Ретровирусы (*Retroviridae*)

(*Бобкова М.Р., Гараев М.М., Урываев Л.В.*)

Ретровирусы — обширное семейство оболочечных вирусов, имеющих РНК-геном, — отличаются от прочих РНК-содержащих вирусов способностью осуществлять обратную транскрипцию вирусной РНК с образованием ДНК и интеграцией её в геном хозяйской клетки. Характерной особенностью этой группы вирусов является очень высокая степень изменчивости, которая связана с большой частотой ошибок, происходящих в ходе обратной транскрипции.

Все ретровирусы обладают сходной морфологией вириона и организацией структуры генома, однако различия их патогенных свойств весьма велики — некоторые вирусы этой группы вообще непатогенны для своих хозяев.

С момента открытия первого патогенного для человека вируса этого семейства (1981) интерес к ретровирусам особенно возрос, однако первые представители были описаны ещё в 1908 г. (Ellermann, Bang). Тогда же был впервые выделен инфекционный агент, получивший название вируса саркомы Рауса и способный вызывать образование опухолей у птиц. Вслед за ним были открыты онкогенные вирусы млекопитающих (MMTV), а в последующие десятилетия стало очевидно, что эти вирусы, весьма успешные в эволюционном отношении, обнаруживаются практически у всех групп позвоночных и некоторых беспозвоночных животных.

Ретровирусы образуют семейство *Retroviridae*, ранее подразделявшееся на три подсемейства:

- онкогенные онковирусы (*Oncovirinae*), инициирующие образование сарком и лейкемий у животных (вирус саркомы Рауса);
- лентивирусы (*Lentivirinae*), вызывающие медленные дегенеративные заболевания (ВИЧ);
- спумавирусы (*Spumavirinae*), не связанные ни с какой патологией у животных, но образующие характерные «пенные» изменения клеточной культуры (пенящий вирус шимпанзе).

По мере расширения представлений о ретровирусах и при обнаружении новых видов стало ясно, что некоторые представители, например онковирусов, похожи друг на друга не больше, чем на вирусы из других подсемейств, поэтому эта таксономическая группа, согласно новейшей классификации, составляет пять подсемейств, при этом термин «онковирусы» продолжает широко использоваться. Современная классификация включает семь отдельных родов ретровирусов (табл. 1.2.25). На основании некоторых особенностей структуры генома, репликации и морфогенеза спумавирусы попрежнему выделяют в особое подсемейство.

Некоторые вирусы (их называют дефектными) в ходе репликации утрачивают гены, необходимые им для последующего размножения, и способны к продуктивной инфекции только в присутствии вирусов-помощников. После встраивания в геном клетки-хозяина последовательности генома дефектных вирусов (эндогенные ретровирусы) передаются вместе с хозяйской ДНК из поколения в поколение, составляя до 2% генома человека.

Морфология вириона представителей. Ретровирусы образуют сферические вирусные частицы с диаметром 80–120 нм, имеющие оболочку, состоящую из белково-липидного слоя — производного мембраны хозяйской клетки — и вирусных белков.

Таблица 1.2.25

Таксономическая структура сем. *Retroviridae*

Подсемейство	Род	Типичный представитель	Другие представители рода
Orthoretrovirinae	*Alpharetrovirus*	Вирус лейкоза птиц	Вирус саркомы Рауса, вирус карциномы птиц, вирус карциномы птиц Милл-Хилл 2, вирус миелобластоза птиц, вирус миелобластоза птиц 29, вирус саркомы птиц CT10, вирус саркомы Фуджинами, вирус саркомы UR2, вирус саркомы Y73
	Betaretrovirus	Вирус опухолей молочных желёз мышей	Ретровирус овец Джагсикте, вирус Лангур, вирус обезьян Мезон—Пфайзера, ретровирус обезьян, вирус беличьих обезьян
	Deltaretrovirus	Вирус лейкоза крупного рогатого скота	Т-лимфотропный вирус приматов 1 (люди, обезьяны), Т-лимфотропный вирус приматов 2 (люди, обезьяны), Т-лимфотропный вирус приматов 3 (люди, обезьяны)
	Gammaretrovirus	Вирус лейкоза мышей	Вирус лейкемии кошек, вирус лейкемии гиббонов, онковирус морских свинок, онковирус свиней типа С, вирус саркомы мышей Финкель—Бискис—Джинкинс, вирус саркомы кошек Гарднер—Арнштейн, вирус саркомы кошек Харди—Цукерман, вирус саркомы мышей Харви, вирус саркомы мышей Кирстен, вирус саркомы мышей Молони, вирус саркомы кошек Снайдер—Тейлен, вирус саркомы обезьян, вирус гадюки, синцитиальный вирус кур, вирус ретикулоэндотелиоза, вирус некроза селезёнки уток
	Epsilonretrovirus	Вирус дермальной саркомы Уолли	Вирус эпидермальной гиперплазии Уолли 1, вирус эпидермальной гиперплазии Уолли 2, вирус гиперплазии окуней, ретровирус змей
	Lentivirus	Вирус иммунодефицита человека 1	Вирус иммунодефицита человека 2, вирус иммунодефицита крупного рогатого скота, вирус инфекционной анемии лошадей, вирус иммунодефицита кошек, лентивирус пумы, вирус артрита-энцефалита коз, вирус меди-висна, вирус иммунодефицита обезьян (шимпанзе, короткохвостые мартышки, мандрилы и др.), вирус африканских зелёных мартышек
Spumavirinae	*Spumavirus*	Спумавирус человека	Пенящий вирус африканских зелёных мартышек, пенящий вирус макак, пенящий вирус обезьян (шимпанзе, человек), пенящий вирус крупного рогатого скота, пенящий вирус лошадей, пенящий вирус кошек

Внутренняя электронно-плотная часть (нуклеокапсид) вириона имеет предположительно икосаэдрическую структуру и включает ферменты, необходимые для репликации вируса, а также геномную РНК. На основе общности морфологии выделяют четыре типа ретровирусов:

- A-тип: безоболочечные, предположительно неинфекционные незрелые частицы, встречающиеся внутри клеток, связаны с наличием эндогенных ретровирусов;
- B-тип: оболочечные частицы с конденсированным, ацентрически расположенным нуклеокапсидом и выступающими «шипами» оболочки (MMTV);
- C-тип: сходен с B-типом, нуклеокапсид расположен центрально, «шипы» менее выражены (HTLV, ВИЧ-1) (рис. 1.2.60);
- D-тип: более крупные вирусы, «шипы» выражены минимально (MPMV).

Основные белки вириона ретровирусов. Вирусная РНК имеет три основные рамки считывания и соответственно кодирует три главные группы структурных белков, обнаруживаемых в составе вириона ретровирусов (табл. 1.2.26, рис. 1.2.61).

Белки группы Gag (group specific antigens) формируют внутреннюю структуру вириона и включают три основных полипептида: капсид (CP), ответственный за пространственную

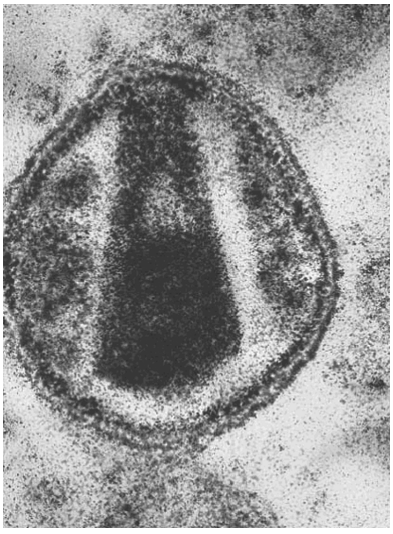


Рис. 1.2.60. ЭМ-фотография вирусной частицы ВИЧ-1

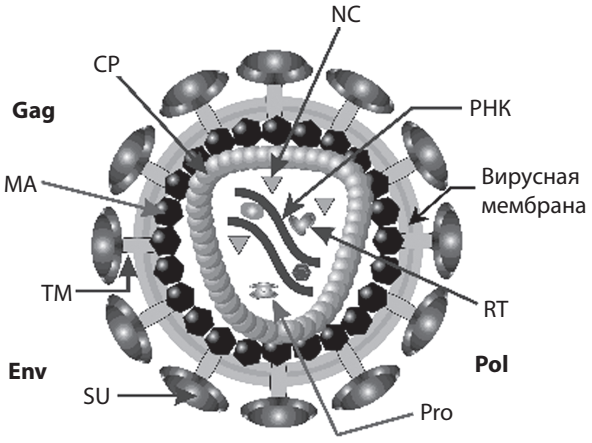


Рис. 1.2.61. Структура вирусной частицы и основные белки ретровирусов

Таблица 1.2.26

Основные белки ретровирусов и их функции

Аббревиатура	Белок	Ген	Функция
MA	Матриксный белок	*gag*	«Подкладка» для оболочечного белка; матриксный белок
CP	Капсидный белок	*gag*	Защищает сердцевину вириона; основной белок вириона
NC	Нуклеокапсид	*gag*	Защищает геном вируса: формирует сердцевину вириона
Pro	Протеаза	*pol*	«Нарезание» предшественника белков Gag в ходе созревания вирусной частицы
RT	Обратная транскриптаза (ревертаза)	*pol*	Обратная транскрипция РНК, обладает РНКазаН-активностью
IN	Интеграза	*pol*	Интеграция провирусной ДНК
SU	Поверхностный гликопротеин gp120	*env*	Внешняя оболочка вируса, рецепция, главный антиген вируса
TM	Трансмембранный белок gp41	*env*	Внутренний компонент оболочечного гликопротеина, слияние с мембраной

укладку молекул всех прочих белков и формирование архитектуры вириона; матриксный белок (MA), тесно связанный с внутренней поверхностью липидного бислоя и стабилизирующий вирусную частицу; нуклеокапсидный белок (NC), находящийся в тесной связи с вирусной РНК и обеспечивающий её конденсацию внутри нуклеокапсида. Помимо этого, группу Gag некоторых ретровирусов дополняют другие белки, имеющие общий с основными белками предшественник и принимающие участие в формировании и почковании вирионов.

Ферменты, ответственные за различные этапы размножения ретровирусов, составляют вторую группу белков — Pol, включая протеазу (Pro), обратную транскриптазу (RT) и интегразу (Int).

Третья группа ретровирусных белков — Env — включает два гликопротеина: поверхностный (SU) и трансмембранный (TM), формой напоминающий «шипы» и «пронизывающий» вирусную мембрану (в составе вириона SU и TM образуют «тройки» — тримеры). Белок SU ответственен за связывание вириона с ре-

цепторами, а ТМ обеспечивает слияние мембран в ходе проникновения вируса в чувствительные клетки.

Кроме структурных белков, общих для всех ретровирусов, геном лентивирусов и некоторых онковирусов обладает дополнительными рамками считывания, направляющими синтез регуляторных и дополнительных белков, наличие которых позволяет заметно повысить уровень транскрипции вирусов и обеспечивает возможность размножения в различных видах клеток. Важную роль эти белки играют также в патогенезе инфекций, вызываемых ретровирусами.

Организация генома. Геном всех ретровирусов включает две одинаковые одноцепочечные молекулы РНК (+-цепи) размером 8–11 тыс. пар нуклеотидов, имеющие 5′-«кэп» и 3′-поли-А-последовательность. Две молекулы РНК ассоциированы друг с другом 7–11-нуклеотидными участками на 5′-концах. Помимо геномной РНК, в составе вирионов в небольшом количестве обнаруживается тРНК (как правило, *trp*, *pro* или *lys*), необходимая на этапе репликации вирусов.

Уникальной особенностью ретровирусов среди РНК-содержащих вирусов является то, что их «+»-геном не принимает участия в транскрипции, а становится основой для формирования интегрированного в хромосому провируса, последовательность которого служит матрицей для синтеза мРНК.

В зависимости от уровня организации их геномов ретровирусы разделяют на две группы — простые и сложные. Геном простых ретровирусов (к ним относится большинство онкогенных вирусов) включает три кодирующих участка: 1) *gag*, направляющий синтез матриксного белка, капсида и нуклеокапсида; 2) *pol*, ответственный за образование ферментов обратной транскриптазы, протеазы (у некоторых ретровирусов этот белок кодируется С-концевой частью гена *gag* или смежной с нею последовательностью *pro*) и интегразы; 3) *env*, кодирующий белки, формирующие вирусную оболочку. У большинства ретровирусов гены *pol* и *env* перекрываются и имеют разные рамки считывания. Порядок взаимного расположения генов одинаков для всех ретровирусов: 5′-gag-pol-env-3’.

Геномы сложных ретровирусов (лентивирусы и спумавирусы) в дополнение к генам *gag*, *pol* и *env* имеют последовательности, которые служат матрицей для синтеза регуляторных (Tat и Rex HTLV) и вспомогательных (Vpr и Vif ВИЧ-1) белков.

На обоих концах молекулы РНК находятся некодирующие повторяющие друг друга последовательности, известные под названием «длинных концевых повторов» (LTR). Их функция необходима для интеграции в хромосомную ДНК и регуляции размножения вирусов (рис. 1.2.62).

Основные элементы LTR носят наименования U3-, R- и U5-областей; размеры их существенно различаются между ретровирусами. Область U3 размером 75–250 н.о. включает большинство элементов контроля транскрипции, последовательности энхансера и промотора. Точка инициации транскрипции отделяет U3 от

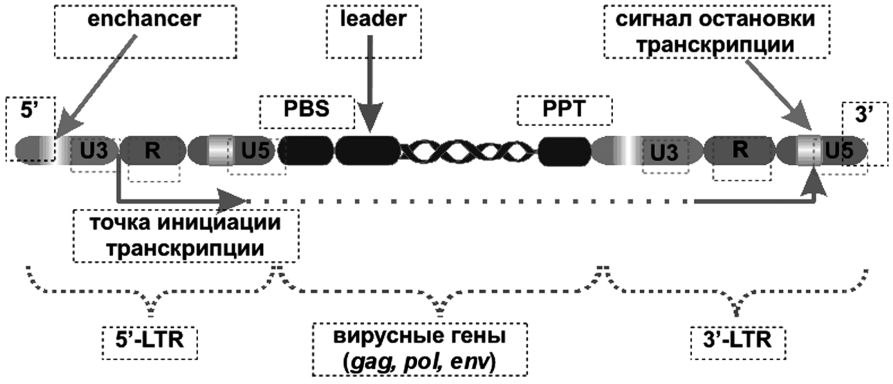


Рис. 1.2.62. Организация «длинных концевых повторов» (LTR) ретровирусов

области R (18–250 н.о.), обеспечивающей гомологию последовательностей, необходимую для переноса цепи в ходе обратной транскрипции (см. далее). Область U5 (75–250 н.о.) содержит сигнал полиаденилирования и совместно с областью R отвечает за посттранскрипционное присоединение поли-А-последовательности. Кроме того, в этой области содержатся att-сайты, необходимые на этапе интеграции. В составе вирусной РНК на 5′-конце находятся области R и U5, а на 3′-конце — области U3 и R; полная структура линейной (провирусной) ДНК ретровирусов представлена на рис. 1.2.62.

Среди других важных для жизнедеятельности последовательностей ретровирусов выделяют:

- участок связывания праймера (PBS) размером 18 нуклеотидов, расположенный правее 5′-U5-области и комплементарный 3′-концу тРНК, используемой в ходе обратной транскрипции;
- нетранслируемую лидерную последовательность (leader) длиной 90–500 н.о., участвующую в димеризации и упаковке РНК;
- полипуриновый тракт (PPT) — короткую последовательность из пуриновых (A и G) нуклеотидов, ответственную за инициацию синтеза «+»-цепи ДНК в ходе обратной транскрипции.

Стратегия генома и жизненный цикл ретровирусов. Стратегия репликации ретровирусов основана на заражении чувствительных клеток при контакте с инфекционными вирусными частицами и направлена на установление долгосрочной персистирующей инфекции, способной распространяться как вертикально (при делении клеток), так и горизонтально (от клетки к клетке). Ретровирусы (за исключением лентивирусов) не уничтожают инфицированные клетки. После проникновения в клетку РНК ретровирусов служит матрицей для синтеза линейной двуцепочечной комплементарной ДНК (кДНК) при участии фермента обратной транскриптазы (ревертазы). На последующих этапах происходит интеграция полученной ДНК в хромосому клетки-хозяина.

Жизненный цикл (то есть период от заражения клетки-мишени до образования инфекционного вирусного потомства) ретровирусов можно разделить на следующие этапы (рис. 1.2.63):

- присоединение вируса к рецепторам клетки и последующее слияние мембран;
- «раздевание вируса»; вирусная РНК освобождается от белков капсида и нуклеокапсида;
- обратная транскрипция вирусной РНК с участием фермента обратной транскрип-

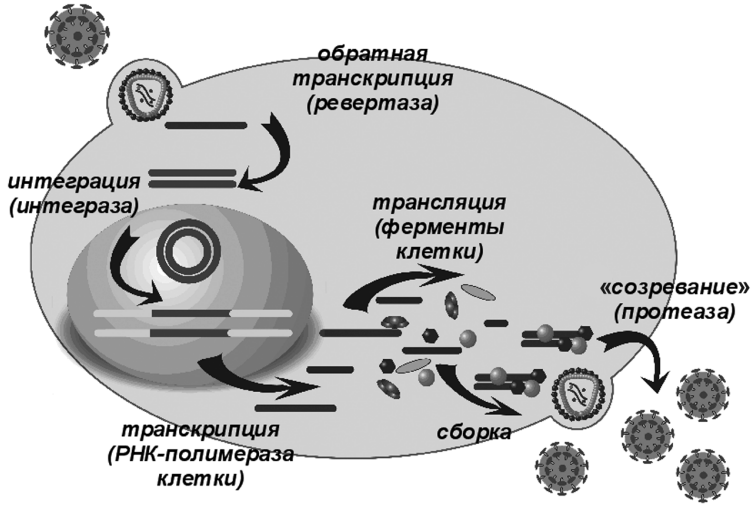


Рис. 1.2.63. Жизненный цикл ретровирусов

тазы; образуется двуцепочечная ДНК-копия вирусного генома;
- миграция (транслокация) ДНК в ядро клетки; ДНК в составе преинтеграционного комплекса проникает через ядерную мембрану;
- интеграция ДНК в хромосомную ДНК клетки с участием фермента интегразы; интегрированная ДНК получает название провирусной ДНК;
- транскрипция провирусной ДНК с участием клеточного фермента РНК-полимеразы; регулируется взаимодействием вирусного LTR с клеточными факторами трансактивации;
- сплайсинг РНК и транспорт сплайсированной и мРНК из ядра в цитоплазму; синтез вирусных белков с участием клеточных ферментов;
- транспорт вирусных белков к месту сборки, упаковка и сборка новых вирионов;
- отпочковывание и созревание вирусных частиц с участием фермента протеазы.

Обратная транскрипция. Обеспечивается сочетанием нескольких активностей RT, включая собственно обратную транскрипцию (синтез минус-цепи ДНК на матрице РНК), разрушение РНК в составе образующегося гибрида РНК-ДНК (РНКазаН-активность), «расплетание» двуцепочечных спиралей ДНК (хеликазная активность) и ДНК-полимеразную активность. Включает несколько этапов (рис. 1.2.64).
- Синтез минус-цепи ДНК инициируется присоединением тРНК-праймера к 5' PBS вирусной РНК, имеющей структуру 5'-R-U5-PBS-gag-pol-env-U3-R-3'. Синтезируется участок, комплементарный U5 и R, РНКазаН-RT разрушает R и U5 вирусной РНК; образовавшийся фрагмент ДНК носит название минус-цепи strong-stop ДНК, так как в этот момент происходит некоторая задержка синтеза.
- Strong-stop ДНК вместе с RT совершает первый «прыжок» и комплементарно присоединяется к области R 3′-конца вирусной РНК, где выступает в роли праймера; по мере элонгации минус-цепи ДНК образуется гибрид ДНК-РНК, РНКазаН-RT разрушает РНК в составе гибрида, за исключением PPT, сохраняющим связь с ДНК.
- Используя PPT в качестве праймера, RT начинает синтез плюс-цепи ДНК; после разрушения PPT (РНКазаН-RT) образуется плюс-цепь strong-stop ДНК, которая совершает второй «прыжок» и, закрепляясь на участке PBS минус-цепи ДНК, в свою очередь, служит праймером (на этом этапе тРНК утрачивается).
- Применяя свою ДНК-полимеразную активность, RT достраивает обе цепи с образованием двуцепочечной провирусной ДНК, имеющей структуру с идентичными концами — 5'-U3-R-U5-PBS-gag-pol-env-U3-R-U5-3', соответствующими полной последовательности LTR.
- В инфицированных клетках обнаруживают три вида провирусной ДНК: линейную форму и две кольцевые, содержащие два либо один LTR. Образование кольцевых форм —

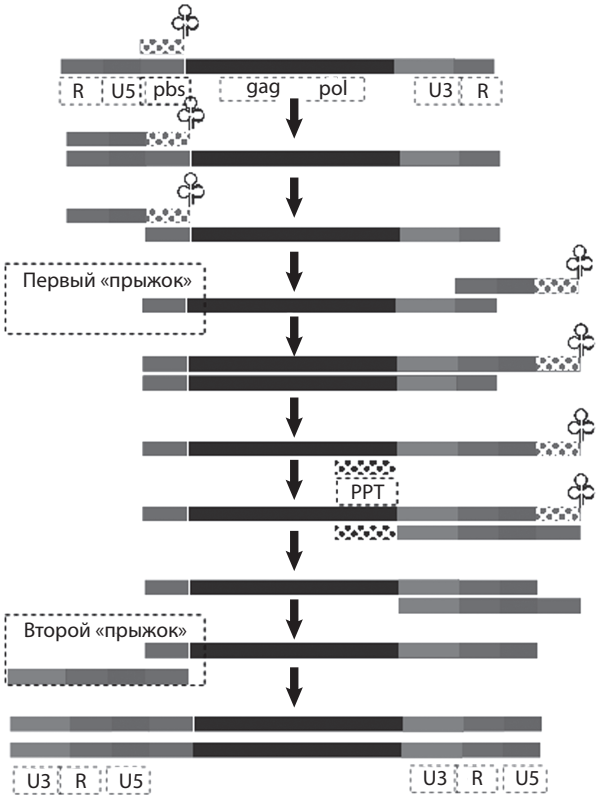


Рис. 1.2.64. Основные этапы обратной транскрипции

это результат разных вариантов лигирования комплементарных друг другу LTR, но инфекционными являются только 2-LTR и линейная ДНК.

Интеграция провирусной ДНК. Гены провирусной ДНК ретровирусов в составе хромосомной ДНК находятся в том же порядке, в каком они расположены в геноме вируса. В результате интеграции происходит укорочение обоих концов вирусной ДНК на два нуклеотида (структура концов одинакова для всех ретровирусов — 5′-TG.....CP-3′), при этом хромосомная ДНК претерпевает дупликацию на 4–6 нуклеотидов в зависимости от групповой принадлежности ретровируса; при этом события развиваются следующим образом:

- в составе рибонуклеопротеинового комплекса, включающего вирусные белки CP, IN, RT и NC, вирусная ДНК направляется в ядро клетки;
- результатом деятельности IN в роли экзонуклеазы становится удаление двух нуклеотидов на каждом из 3′-концов вирусной кДНК с образованием свободных гидроксильных (OH-) групп (этот процесс происходит ещё в цитоплазме) (3′-процессинг ДНК);
- вследствие проявления эндонуклеазной и других активностей IN в хромосомной ДНК создаются одноцепочечные 5′-концы с избытком 4–6 нуклеотидов; лигирование их с 3′-OH-концами кДНК приводит к восстановлению одной из цепочек ДНК, при этом во второй цепи обнаруживается пробел из 4–6 нуклеотидов между провирусной и хромосомной ДНК и избыток двух нуклеотидов на свободных 5′-концах провирусной ДНК. Обе реакции идут параллельно на обоих концах провируса. Все указанные события объединяются названием «перенос цепи»;
- клеточные ферменты репарации ДНК достраивают и ковалентно «сшивают» концы вирусной и хромосомной ДНК, при этом на обоих флангах провируса образуются короткие повторы клеточной ДНК;
- завершение этапа встраивания является «точкой невозврата», механизма «вырезания» провируса в природе не существует, и он навсегда остаётся в составе хромосомы. В дальнейшем провирусная ДНК ведёт себя так же, как и клеточная ДНК, т.е. служит матрицей для транскрипции;
- хромосома и последовательность ДНК в участке встраивания не имеют существенного значения, в выборе участка интеграции ведущую роль играет, по-видимому, транскрипционная активность участка ДНК. Несколько геномов ретровируса могут быть интегрированы в одну клетку.

Транскрипция и трансляция генома ретровирусов. Транскрипция провирусов в общих чертах происходит так же, как и у клеточных генов, с использованием клеточной РНК-полимеразы и других белков транскрипционного аппарата (некоторые ретровирусы — ВИЧ-1 и HTLV — дополнительно имеют собственные регуляторные белки, обладающие транскрипционной и посттранскрипционной активностью (Tat/Tax и Rev/Rex). Единственный промотор ретровирусов — LTR, точка инициации транскрипции совпадает с началом области R, в результате транскрипции образуется лишь один вид молекул мРНК, которые наряду с этим выступают в роли геномных РНК будущих вирусных частиц.

Сплайсинг происходит в ядре и регулируется взаимодействием клеточных белков с цис-последовательностями мРНК. Вирусные белки, кодируемые *gag*, *pol* и *pro*, экспрессируются на матрице полноразмерной мРНК, белок Env требует частично сплайсированной мРНК, для трансляции регуляторных и вспомогательных белков у более сложных ретровирусов (ВИЧ-1) образуется дополнительно множественно сплайсированная мРНК. Геномная РНК ретровирусов присоединяет 5′-кэп и 3′-поли-А-последовательность.

Белки группы Gag в ходе трансляции мРНК считываются в виде общего предшественника Gag с последующим «нарезанием» при участии протеазы и образованием трёх-пяти капсидных белков (MA, CP, NC). Одновременно с трансляцией Gag происходит миристилирование вновь образующейся молекулы.

Последовательность *pro* обычно перекрывается с *gag* и/или *pol*, однако трансляция белков

группы Pol и Gag происходит с единой мРНК благодаря существованию феномена игнорирования «сдвига рамки» считывания (ВИЧ-1) или «стоп-кодона» (MLV). Продукты гена *pol* в ходе трансляции считываются в виде одного (ВИЧ-1) или более (HTLV) общего с Gag белка-предшественника Gag-Pol, в ходе протеолиза при созревании вирусных частиц полипептид Pol «отрезается» от Gag благодаря активности вирусной протеазы и образует белки Pro, RT и IN.

Белок Env синтезируется в виде общего предшественника, затем клеточные протеазы «разрезают» его на два гликопротеина SU и TM.

Регуляторные и вспомогательные белки экспрессируются раньше структурных белков, используя в качестве матрицы полностью сплайсированные формы генома.

Созревание вирусных белков и сборка вирионов. У вирусов B- и D-типов сборка капсида/нуклеокапсида, как правило, происходит в цитоплазме, оболочку они приобретают в момент отпочковывания от мембраны клетки. У ретровирусов C-типа сборка новых вирусных частиц (морфогенез) происходит вблизи плазматической мембраны (рис. 1.2.65). Белки оболочки подвергаются гликозилированию по мере продвижения по эндоплазматической сети к аппарату Гольджи и мембране. Большая часть предшественника Gag остаётся в цитозоле, остальные молекулы также частично гликозилируются и перемещаются к мембране. Через несколько часов после инфицирования клетки белки-предшественники Gag и Gag-Pol совместно с вирусной РНК формируют нуклеокапсиды вблизи внутренней поверхности мембраны, после чего отпочковываются от клеточной поверхности, предварительно захватив оболочечные белки и часть клеточного липидного бислоя. Окончательное созревание белков и укладка РНК ретровирусов всех типов происходит уже после почкования новых вирионов в результате «нарезания» предшественников, катализируемого вирусной протеазой. Это событие сопровождается структуризацией вириона и конденсацией его центральной части.

Некоторые ретровирусы (лентивирусы) способны эффективно инфицировать клетки в результате прямого контакта между ними, непосредственно передавая инфекционную матрицу (РНК) без использования внеклеточных вирусных частиц.

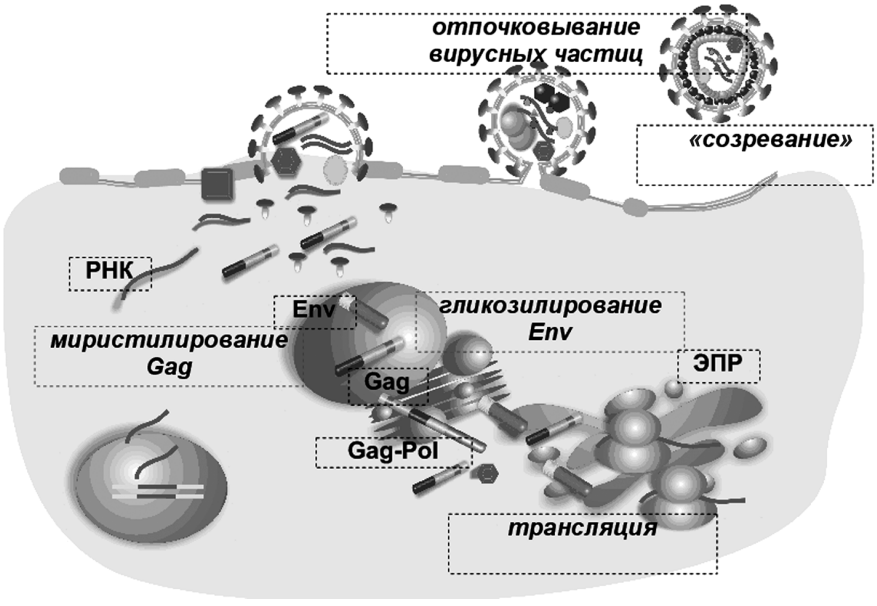


Рис. 1.2.65. Схема созревания и сборки вирусных частиц ретровирусов

Медицинское значение отдельных представителей семейства. Среди ретровирусов идентифицировано шесть видов, вызывающих различные виды патологий у человека, — HTLV-1, -2, -3 и -4 (human T-cell lymphotropic viruses, Т-лимфотропные вирусы человека), ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

HTLV-1 и HTLV-2 — онковирусы из рода *Deltaretroviruses*, имеют морфологию вирусов С-типа. Обладают способностью трансформировать клетки в культуре. В условиях *in vivo* HTLV-1 проявляет тропность преимущественно к CD4+-Т-лимфоцитам, однако в периферической крови имеется много дополнительных мишеней вируса, включая CD8+-Т-клетки, дендритные клетки и В-клетки. Взаимодействие вируса с клеткой-мишенью опосредовано неспецифическими рецепторными молекулами, к числу которых относятся GLUT1 (транспортер глюкозы) и нейрофилин-1.

Эффективность заражения в результате контакта клетка—клетка многократно превышает результативность инфицирования свободными вирусными частицами. Механизм такого способа заражения включает концентрирование вирусных частиц на поверхности контактирующих клеток и образование вирусологических синапсов.

HTLV-1 и HTLV-2 имеют значительную общность структуры генома, гомология составляет до 70%. В составе вирионов находятся две молекулы одноцепочечной РНК. Основные гены — *gag*, *pol* и *env*, типичные для ретровирусов, кроме того, имеется область *pX*, кодирующая два регуляторных белка — Tax и Rex, а также недавно открытый белок HBZ, ассоциированный с патологическим течением инфекции. Концы генома ограничивают две длинные *LTR*-последовательности. Продукт гена *tax* определяет трансформирующие свойства вируса и выступает в роли трансактиватора транскрипции, повышая уровень синтеза мРНК под контролем LTR. Помимо этого, Tax повышает уровень транскрипции некоторых клеточных генов, в частности гена рецептора ИЛ-2, стимулируя размножение Т-лимфоцитов. Функцию Tax связывают с развитием лейкемии, механизмы включают повреждение ДНК, подавление апоптоза и усиление митотической активности клеток. Белок Rex регулирует сплайсинг РНК-транскриптов путём усиления транспорта несплайсированных и неполностью сплайсированных РНК из ядра в цитоплазму, тем самым повышая продукцию новых вирионов. Негативно регулируя собственную продукцию, белок Rex предположительно отвечает за латентное состояние вируса.

Патогенез HTLV-1-инфекции связывают с иммуностимулирующим эффектом, который вирус оказывает на Т-хелперные клетки (Th1). Результатом становится их гиперпролиферация и следующая за ней гиперпродукция Th1-ассоциированных цитокинов. Цепочка последующих событий приводит к снижению уровня Th2-ассоциированных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13), а это, в свою очередь, снижает способность иммунной системы формировать полноценный ответ на инфекцию, в частности сокращает продукцию антител. Проявления недостаточности иммунной функции могут быть неспецифическими, например у аборигенов Австралии HTLV-1 связывают с необычно высокой смертностью от сепсиса.

Все HTLV-инфекции являются зоонозами, представители всех четырёх групп вирусов имеют «двойников» среди вирусов обезьян. Распространение инфекции, вызываемой HTLV-1, максимально в нескольких географических регионах. Она является эндемичной для Южной Японии (антитела обнаруживаются у 15–30% населения), Карибского региона (3–6%), Папуа-Новая Гвинея и других стран Африки. В мире насчитывается около 20 млн лиц, инфицированных HTLV-1. Основной путь передачи — половой (более эффективна передача от мужчины к женщине) и парентеральный, в регионах высокой распространённости (Япония) важную роль играет вертикальный путь передачи. Среди потребителей внутривенных наркотиков в США 50% инфицированы HTLV-1, 10% ВИЧ-инфицированных также заражены этим вирусом.

Вирус HTLV-1 ассоциируют главным образом с двумя совершенно разными патологическими состояниями — Т-клеточным лейкозом (adult T-cell leukemia, ATL) (агрессивное

пролиферативное заболевание) и тропическим спастическим парапарезом (HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis — HAM/TSP—нейродегенеративное расстройство воспалительной природы). Значительно реже присутствие вируса вызывает увеит и инфекционный дерматит.

Кумулятивный риск развития ATL (чаще встречается в эндемичных регионах Японии) составляет 1–4% (инкубационный период 10–30 лет), остальные инфицированные лица остаются асимптоматическими носителями инфекции в течение всей жизни. Среди больных ATL антитела к HTLV-1 обнаруживаются в 80–90% случаев. Патогенетические проявления HTLV-1-инфекции связывают с экспрессией белка HBZ. В патогенезе отмечаются повышение пролиферации Т-клеток, диффузная инфильтрация лимфоузлов, гиперкальциемия, лейкемия и кожные инфильтраты. Химиотерапия, эффективная в отношении других лимфоидных злокачественных заболеваний, а также антиретровирусная терапия, применяемая для лечения ВИЧ-инфекции, обычно не приносят успеха при агрессивных формах ATL.

HAM/TSP также развивается не более чем у 4% инфицированных HTLV-1, причём более уязвимыми являются взрослые женщины, что указывает на длительный инкубационный период и преимущественно половой путь передачи. Более чем у 75% пациентов с HAM/TSP есть антитела к HTLV-1, геном вируса выявляется в крови и ЦСЖ. Лечение основывается на применении кортикостероидов, интерферонов, иммуносупрессивных средств и поддерживающей терапии.

Инфекция HTLV-2 широко распространена среди коренного населения Центральной и Западной Африки, Северной, Центральной и Южной Америки; помимо этого, встречается повсеместно у лиц, употребляющих наркотики внутривенно. Вирус HTLV-2 впервые был выделен от больного с волосисто-клеточной лейкемией, однако с тех пор способность вируса вызывать лимфопролиферативные заболевания не подтвердилась. Патогенез HTLV-2-инфекции связывают с развитием HAM/TSP и других неврологических синдромов, а также пневмонии, бронхита и артрита. В Европе и США HTLV-2 часто выявляют у ВИЧ-инфицированных лиц; есть указания на то, что присутствие HTLV-2 парадоксальным образом замедляет течение ВИЧ-инфекции, понижая уровень репликации последнего и степень активации Т-клеток.

Лабораторный диагноз HTLV-1/HTLV-2-инфекции основан на выявлении антител к вирусам, серологические свойства которых имеют значительное сходство; используются методы ИФА и агглютинации латексных частиц. Подтверждающий иммуноблот с применением рекомбинантных антигенов позволяет различить эти две инфекции. Для уточнения диагноза дополнительно используется метод ПЦР; количественный вариант ПЦР позволяет оценить вирусную нагрузку, которая коррелирует с вероятностью развития ATL и TSP у носителей HTLV-1. В странах с высоким уровнем распространённости HTLV-1/HTLV-2-инфекции (Япония, США, Бразилия и др.) введены меры контроля донорской крови на наличие антител к этим вирусам.

Профилактика HTLV-1/HTLV-2-инфекции включает стандартный набор мер, применяемых для предотвращения распространения парентеральных инфекций; ведётся разработка профилактической вакцины.

HTLV-3 и HTLV-4 — близкородственные первым двум представители рода *Deltaretroviruses*. Эти вирусы, имеющие происхождение от аналогичных вирусов приматов, были впервые обнаружены в 2005–2006 гг. в Камеруне. Источником их заноса в популяцию человека предположительно стала охота на обезьян и связанные с ней повреждения кожного покрова. Ограниченные данные пока не позволяют связать наличие антител к этим вирусам с какой-либо патологией. Вирус HTLV-4 максимально удален в филогенетическим отношении от всех других вирусов этой группы.

Существует некоторая путаница с номенклатурой ретровирусов человека. Когда в 1983 г. впервые был выделен вирус, вызывающий СПИД, он получил наименование HTLV-3. В настоящее время это имя принадлежит другому вирусу, тогда как «вирус СПИДа» пере-

именован в вирус иммунодефицита человека первого типа (ВИЧ-1). Аналогичным образом название HTLV-4, ранее принадлежавшее ВИЧ-2, теперь присвоено вновь выявленному вирусу.

ВИЧ-1 и ВИЧ-2 будут подробнее рассмотрены в пар. 2.3.5.

Литература

1. *Бобкова М.Р.* Иммунитет и ВИЧ-инфекция. — М.: Олимпия-Пресс, 2006. — 240 с.
2. *Медицинская* микробиология, вирусология и иммунология / Под ред. А. Воробьёва. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012.
3. *Cavallari I., Rende F., D'Agostino D.M. et al.* Converging strategies in expression of human complex retroviruses // Viruses. — 2011. — № 8. — P. 1395–1414.
4. *Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al.* Virus Taxonomy. 8th Reports of the International Committee on Taxonomy of Viruses. — London-Elsevier: Academic Press, 2005. — P. 421–440.
5. *Freed E.O., Mouland A.J.* The cell biology of HIV-1 and other retroviruses // Retrovirology. — 2006. — V. 3. — P. 77–87.
6. *Gallo R.C.* History of the discoveries of the first human retroviruses: HTLV-1 and HTLV-2 // Oncogene. — 2005. — V. 24. — № 39. — P. 5926–5930.
7. *Ghez D., Lepelletier Y., Jones K.S. et al.* Current concepts regarding the HTLV-1 receptor complex // Retrovirology. — 2010. — № 7. — P. 99.
8. *Gonzalves D.U., Proietti F.A., Ribas J.G. et al.* Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases // Clin. Microbiol. Rev. — 2010. — V. 23. — № 3. — P. 577–589.
9. *Human* retroviruses // http://web.uct.ac.za.
10. *Jolly C.* Cell-to-cell transmission of retroviruses: Innate immunity and interferon-induced restriction factors // Virology. — 2011. — V. 411. — № 2. — P. 251–259.
11. *Lairmore M.D., Anupam R., Bowden N. et al.* Molecular determinants of human T-lymphotropic virus type 1 transmission and spread // Viruses. — 2011. — № 7. — P. 1131–1165.
12. *Lodewick J., Lamsoul I., Bex F.* Move or die: the fate of the Tax oncoprotein of HTLV-1 // Viruses. — 2011. — V. 3. — № 6. — P. 829–857.
13. *Matsuoka M., Green P.L.* The HBZ gene, a key player in HTLV-1 pathogenesis // Retrovirology. — 2009. — № 6. — P. 71.
14. *Microbiology* Bytes: Virology: Retroviruses // www.microbiologybytes.com/virology/Retroviruses.html.
15. *Retrovirus* Resource Site // http://www.clontech.com.
16. *Rubin H.* The early history of tumor virology: Rous, RIF, and RAV // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2011. — V. 108. — № 35. — P. 14389–14396.
17. *The Place* of Retroviruses in Biology // http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19382/.
18. *Watanabe T.* Current status of HTLV-1 infection // Int. J. Hematol. — 2011. — V. 94. — P. 430–434.
19. *Yasunaga J., Matsuoka M.* Molecular mechanisms of HTLV-1 infection and pathogenesis // Int. J. Hematol. — 2011. — V. 94. — P. 435–442.
20. *Yoshida M.* Discovery of HTLV-1, the first human retrovirus, its unique regulatory mechanisms, and insights into pathogenesis // Oncogene. — 2005. — V. 24. — № 39. — P. 5931–5937.

1.2.2.5.13. Тогавирусы (*Togaviridae*) (*Львов Д.К., Альховский С.В., Урываев Л.В.*)

Название семейства происходит от лат. *toga* — плащ, что подчеркивает наличие в структуре вириона липидной оболочки с встроенными в неё вирусными гликопротеинами в виде пяти- и шестимерных фасеток-пепломеров (рис. 1.2.66). Семейство включает два рода: *Alphavirus* (от греч. *alfa*, поскольку этот род — бывшая «группа А» арбовирусов) и *Rubivirus* (от лат. *rubeus* — розовый). Объединение альфа- и рубивирусов в одно семейство основано на сходстве строения вирионов, стратегии вирусного генома и их репродукции в клетке, хотя альфавирусы являются типичными представителями арбовирусов, передающимися кровососущими членистоногими разным видам позвоночных, а рубивирусы (вирус краснухи) описаны как возбудители инфекции исключительно у человека (у других биологических видов пока не обнаружены). Первые высокопатогенные для человека и лошадей альфавирусы (западного, восточного и венесуэльского энцефаломиелитов лошадей) были выделены на южноамериканском континенте в 30-х годах XX в. Краснуха была впервые описана в 1866 г. как кореподобное заболевание человека (в особенности детей); вирус же удалось выделить и культивировать только в 1962 г.

Вирионы снабжены липидной оболочкой и имеют сферическую форму диаметром около 70 нм. Капсид (40 нм) в виде икосаэдрической симметрии с триангуляционным числом

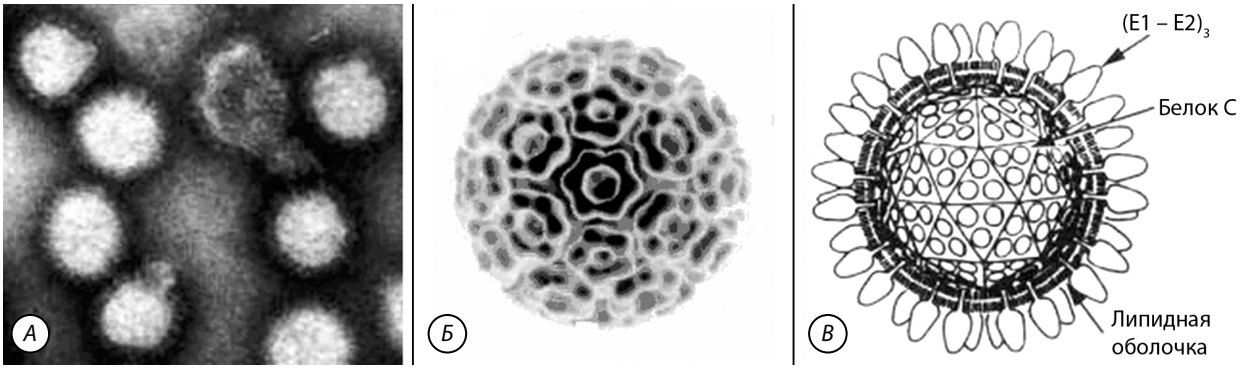


Рис. 1.2.66. Структура вириона представителей *Togaviridae* [9–11]:
А — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вируса карельской лихорадки; *Б* — трехмерная модель расположения пепломеров на поверхности вириона; *В* — общая схема строения вириона

Т = 4 (*Alphavirus*) и Т = 3 (*Rubivirus*). Между капсидом и оболочкой вириона располагается электронно-прозрачная зона, которая у вирусов краснухи более широкая, чем у других тогавирусов. Масса вириона 52–60 МДа; плавучая плотность в градиенте сахарозы — 1,21–1,22 г/см^3 (*Alphavirus*) и 1,18–1,19 г/см^3 (*Rubivirus*); константа седиментации ($s_{20,W}$) — 280 S. Наиболее оптимальна для сохранения тогавирусов нейтральная среда с pH 7–8 (в более кислых и щелочных средах их инфекционность быстро снижается); инактивация при 58 °С происходит в течение 15–20 мин; в лиофилизированном состоянии тогавирусы сохраняются при 4 °С в течение длительного времени. Наличие липидной оболочки объясняет чувствительность тогавирусов к органическим растворителям и детергентам. В липидную оболочку вириона встроены гетеродимеры гликопротеинов $(E1–E2)_3$, формирующие на поверхности вириона пепломеры. Внутри нуклеокапсида заключена вирионная РНК, которая упакована белками нуклеокапсида (белком С) в компактную сферическую структуру, сохраняющую чувствительность к РНКазе. Обращённый внутрь вириона С-конец (эндодомен) Е2 взаимодействует с белком С нуклеокапсида в соотношении 1:1, что обеспечивает компактную упаковку сердцевины и вириона в процессе морфогенеза вирусной частицы [10].

Геном тогавирусов представлен одноцепочечной РНК положительной полярности (инфекционной мРНК) протяжённостью 11 400–11 800 н.о. (49 S) (*Alphavirus*) и 9700 н.о. (38–40 S) (*Rubivirus*). На 5′-конце РНК имеется кэп (7-метилгуанозин), а на 3′-конце — поли(А)-трек. Вирионная РНК вируса краснухи отличается высоким содержанием азотистых оснований G+C (69,5% — наибольшее среди известных РНК-содержащих вирусов), что объясняет наличие в геномной РНК протяжённых участков с выраженной вторичной структурой.

Вирионная РНК тогавирусов имеет две открытые рамки считывания: 5′-ORF и 3′-ORF. Гены альфавирусов, кодирующие структурные и неструктурные белки, располагаются в следующем порядке: 5′-(нетранслируемая область) — nsP1 (метилтрансфераза) — nsP2 (хеликаза-протеаза) — nsP3 (регуляторный белок X) — nsP4 (РНК-зависимая РНК-полимераза) — JR (junction region, соединяющая области структурных и неструктурных генов) — С-белок (белок нуклеокапсида; 30–32 кДа) — Е3 (10 кДа) — Е2 (48 кДа) — 6К (лидерный пептид) — Е1 (45 кДа) — (нетранслируемая область) — (поли(А)-трек). Гликопротеин Е3 включается в состав вириона только у вируса леса Семлики. Расположение генов в вирионной РНК рубивирусов сходно, но не идентично: 5’ — (нетранслируемая область) — p150 (метилтрансфераза-белок X-цистеиновая протеаза) — p90 (хеликаза-протеаза) — JR — С-белок — Е2 — Е1 — (нетранслируемая область) — (поли(А)-трек).

Структурные белки альфавирусов транслируются с 26 S субгеномной РНК. Определенное сходство функциональных участков генома и различия в порядке расположения генов, выполняющих сходные функции в структуре геномных РНК, свидетельствуют о модульной рекомбинации вирусов в их эволюции от общего предшественника.

Синтезирующийся полипротеин C–E3–E2–6K–E1 разрезается сериновой аутопротеазой (функциональный участок протеазы в С-концевой части нуклеокапсидного белка) по сайту C–E3 (триптофансерин). Разрезание полипротеина в других участках осуществляется связанными с клеточными органеллами протеазами — сигнальными пептидазами. У вируса краснухи С-белок не обладает аутопротеазной активностью, и нарезание полипротеина C–E2–E1 осуществляется клеточными протеазами. Последовательности E3 и 6K выполняют лидерные функции во время синтеза и модификации полипротеинов E2 и E1.

Липиды составляют до 30% сухого веса вирионов и включаются в вирион во время его отпочковывания от клеточной плазматической мембраны (*Alphavirus*) или от внутриклеточной и плазматической мембран (*Rubivirus*). Фосфолипиды (фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, сфингомиелин) и холестерол присутствуют в молярном отношении 2:1 у альфавирусов и 4:1 у рубивирусов, что в последнем случае связано с формированием рубивирусов сначала на внутриклеточных мембранах, а затем на наружных мембранах клетки. В состав белков оболочки, которые во время процессинга белков и созревания вирионов подвергаются гликозилированию и ацилированию, входят углеводы: манноза и сложные N-ацетилгликаны. У рубивирусов в белок E2 входят ещё и O-связанные гликаны.

Как и у всех РНК-содержащих вирусов, репликация геномной РНК альфа-вирусов РНК-полимеразой (за счёт ошибок считывания матрицы) сопровождается накоплением точечных мутаций, приводящих к изменению биологических свойств вируса, включая антигенные свойства и вирулентность. Принято считать, что отличия в гене E1 более 23%, а в белке E1 — более 10% являются основанием для отнесения выделенного вируса к новому виду. В результате рекомбинации вирусов Синдбис и венесуэльского энцефалита (ВНЭЛ) возник вирус западного энцефалита лошадей (ЗЭЛ), а явление естественной рекомбинации было воспроизведено на разных моделях *in vitro*. Показано, что аттенуированные альфавирусы могут быть использованы в качестве эффективного генно-инженерного вектора для создания рекомбинантных живых (ослабленных) вакцин и искусственных полипептидов с заданными свойствами.

Обнаружены непротяжённые участки гомологии в первичной структуре геномных РНК альфа- и рубивирусов в различных функциональных областях. Кроме того, неструктурные белки тогавирусов (nsP1, nsP2 и nsP4 (*Alphavirus*), метилтрансфераза, хеликаза и репликаза (*Rubivirus*)) имеют участки гомологии с неструктурными белками вируса гепатита Е (*Hepevirus*; см. пар. 1.2.2.5.5) и нескольких групп РНК-содержащих вирусов растений, включая *Tobamovirus*, *Tobravirus* и *Bromovirus*. В процессе макроэволюции названных вирусов изменились не только порядок генов и уровни гомологии функциональных участков у ферментов репликативного комплекса, но и стратегия морфогенеза вирионов и тип симметрии нуклеокапсида: у тогавирусов — икосаэдрический, у перечисленных вирусов растений — спиральный.

Спектр чувствительных клеток, цитопатичность, темпы и уровни накопления внеклеточного вируса существенно отличаются у альфа- и рубивирусов. Так, например, в экспериментах *in vitro* латентный период у альфавирусов продолжается 3–4 ч, а у вируса краснухи — 10–12 ч; максимум накопления вируса вне клеток у альфавирусов отмечается через 10–12 ч (в зависимости от типа клеток и вида вируса), у вируса краснухи — через 30–48 ч; уровень продукции вирионов у альфавирусов — 10^4 БОЕ/кл., для вируса краснухи — 0,1–1,0 инфекционная частица/кл. Невысокие уровни накопления вируса краснухи в клетке связывают с разным, отличающимся от эукариотической клетки уровнем использования кодирующих кодонов, и как следствие недостаток необходимых клеточных

тРНК приводит к снижению интенсивности синтеза вирусных белков. При высокой множественности заражения *in vitro* (5–10 БОЕ/кл.) вирус краснухи вызывает округление клеток и отделение клеточного пласта от подложки к моменту максимальной продукции вируса, хотя синтез белка и РНК в инфицированной клетке лишь слегка понижается. Наоборот, в мононуклеарах периферической крови, стимулированных к делению митогенами, синтез клеточных белков при инфекции вирусом краснухи подавлен более чем на 90%. Подавление или задержка роста и пролиферации клеток, наиболее выраженные *in vitro* в инфицированных вирусом краснухи диплоидных клетках эмбриона человека, позволяют объяснить недоразвитие органов и тканей плода человека при врождённой краснухе, а также микроцефалию, аутокринные и костные нарушения, пороки развития плода и тератомы.

Род ***Alphavirus*** (прототипный представитель — вирус Синдбис (SINV)) объединяет более 29 вирусов и постоянно пополняется новыми, негруппированными представителями (табл. 1.2.27). Род включает 10 антигенных комплексов: группы венесуэльского, восточного и западного энцефаломиелитов, Трокара, Миддельбург, Ндуму, леса Семлики, леса Барма, и два комплекса альфавирусов рыб — панкреатита лососей и южных морских слонов [11]. Вирусы относят к отдельным комплексам на основании антигенных перекрестов в РН, РТГА, НМФА и ИФА.

Представители альфавирусов были выделены на всех обитаемых континентах от членистоногих, птиц, млекопитающих, человека, очень редко — от земноводных и рептилий. Описаны два альфавируса рыб [7]. Основные хозяева — чувствительные позвоночные и членистоногие. Географическое распространение и циркуляция в природе отдельных видов альфавирусов ограничено специфическими экологическими условиями, наличием переносчиков и восприимчивого природного резервуара. Размножившийся в инфицированном насекомом вирус передаётся в процессе кровососания чувствительному позвоночному хозяину (биологическая трансмиссия), за небольшим исключением комарами (подсемейство *Culicinae*; роды *Culex*, *Culiseta*, *Aedes*, *Coquillettidia*, *Psorofora*, *Haemagogus*), что позволяет отнести альфавирусы к экологической группе арбовирусов [2, 4]. Описана трансовариальная передача альфа-вирусов у комаров. Часто только один вид насекомых используется в качестве вектора, что приводит к ограничению распространения вируса. Природным резервуаром среди позвоночных животных особенно часто являются птицы и грызуны, в ряде случаев — рептилии и амфибии. Птицы во время сезонных миграций могут осуществлять трансконтинентальный перенос ряда альфавирусов. Альфавирусы, вызывая эпидемии и эпизоотии (заболевания иногда протекают в хронической или бессимптомной форме), наиболее распространены в экваториальном и субэкваториальном поясах, меньше — в тропиках и субтропиках, ещё меньше — в умеренном поясе [2].

Наибольшее медицинское значение имеют венесуэльский, восточный и западный энцефаломиелиты лошадей (Америка), лихорадка чикунгунья (Азия), О'Ньонг-ньонг (Африка), Росс-Ривер (Австралия), лихорадки: карельская (Фенноскандия) и Синдбис (Африка, Европа, Азия, Австралия) (см. табл. 1.2.27). Вирусы Старого Света — Синдбис (см. пар. 2.3.10.1.1.5), чикунгунья (см. пар. 2.3.10.1.1.8), Росс-Ривер (см. пар. 2.3.10.1.1.6), Бармах-Форест (см. пар. 2.3.10.1.1.12), Майаро (см. пар. 2.3.10.1.1.9), О'Ньонг-ньонг (см. пар. 2.3.10.1.1.7) — вызывают относительно мягкое течение инфекции у человека, которое сопровождается артралгиями, лихорадкой и сыпью [4, 5, 11]. Для вирусов Нового Света — ВЭЛ (см. пар. 2.3.10.1.1.2), ВНЭЛ (см. пар. 2.3.10.1.1.1) и ЗЭЛ (см. пар. 2.3.10.1.1.3) — характерны заболевания с более тяжёлым течением, включая лихорадку и энцефалиты, иногда с летальными исходами (до 15–20%) [8]. В последнем случае в основе патогенеза заболевания лежат поражение эндотелия сосудов (разных органов) и выраженный тропизм вируса к нервной ткани. Установлено, что инфекция даже наименее патогенными альфавирусами может приводить к пожизненному снижению иммунитета, инвалидизации (до 20%) в результате хронического поражения суставов, а при обострении хронической инфекции — к стрес-

Таблица 1.2.27

Вирусы рода *Alphavirus*

Антигенная группа	Вирус	Распространённость	Заболеваемость
Венесуэльского энцефаломиелита лошадей (Venezuelan equine encephalitis)	ВНЭЛ (VEEV, Venezuelan equine encephalitis virus)	Северная, Центральная и Южная Америка	Лихорадка, энцефалит
	Кабассу (CABV, Cabassou virus)	Южная Америка	Нет данных
	Мукамбо (MUCV, Mucambo virus)	Южная Америка, Тринидад	Лихорадка, энцефалит
	Пиксуна (PIXV, Pixuna virus)	Южная Америка (Бразилия)	Лихорадка, миалгия
	Тонате (TONV, Tonate virus)	Северная и Южная Америка	Лихорадка, энцефалит
	Эверглейдс (EVEV, Everglades virus)	Северная Америка (США, Флорида)	Лихорадка, энцефалит
	Моссо-дас-Педрос (MDPV, Mosso das Pedras virus);	Южная Америка (Бразилия)	Нет данных
	Рио-Негро (RNV, Rio Negro virus)	Южная Америка (Аргентина)	Лихорадка, миалгия
Западного энцефаломиелита лошадей (Western equine encephalitis)	Аура (AURAV, Aura virus)	Южная Америка	Нет данных
	Ватароа (WHAV, Whataroa virus)	Новая Зеландия	Нет данных
	ЗЭЛ (WEEV, Western equine encephalitis)	Северная, Центральная и Южная Америка	Лихорадка, артралгия, сыпь
	Синдбис (SINV, Sindbis virus), серотипы: Бабанки (Babanki virus), Кызылагач (Kyzylagach virus), Окельбо (Ockelbo virus), Карельской лихорадки (Karelian fever virus).	Африка, Европа, Азия, Австралия	Лихорадка, артралгия, сыпь
	Форт-Морган (FMV, Fort Morgan virus), серотипы: Buggy Creek virus;	Северная Америка (западная часть)	Нет данных
	Хайлендс-Джи (HJV, Highlands J virus)	Северная Америка (восточная часть)	Нет данных
Восточного энцефаломиелита (Eastern equine encephalitis)	ВЭЛ (EEEV, Eastern equine encephalitis virus)	Северная, Центральная и Южная Америка	Лихорадка, энцефалит
Леса Семлики (Semliki Forest)	Бебару (BEBV, Bebaru virus)	Малайзия	Нет данных
	Гета (GETV, Getah virus)	Азия	Нет данных
	Леса Семлики (SFV, Semliki Forest virus)	Африка	Лихорадка
	Майаро (MAYV, Mayaro virus)	Южная Америка, Тринидад	Лихорадка, артралгия, сыпь
	О'Ньонг-ньонг (ONNV, O'nyong-nyong virus)	Африка	Лихорадка, артралгия, сыпь
	Росс-Ривер (RRV Ross River virus) серотипы: Sagiyama virus	Австралия, Океания	Лихорадка, артралгия, сыпь
	Уна (UNAV, Una virus)	Южная Америка	Нет данных
	Чикунгунья (CHIKV, Chikungunya virus)	Африка, Азия	Лихорадка, артралгия, сыпь

Антигенная группа	Вирус	Распространённость	Заболеваемость
Трокара (Trocara)	Трокара (TROV, Trocara virus)	Южная Америка	Нет данных
Ндуму (Ndumu)	Ндуму (NDUV, Ndumu virus)	Африка	Нет данных
Миделбург (Middelburg)	Миделбург (MIDV, Middelburg virus)	Африка	Нет данных
Бармах-Форест (Barmah forest)	Бармах-Форест (BFV, Barmah forest virus)	Австралия	Лихорадка, артралгия, сыпь
Панкреатита лососей (Salmon pancreas disease)	Панкреатита лососей (SPDV, Salmon pancreas disease virus); серотипы: сонной болезни форели (Sleeping disease virus)	Европа (верховья рек, впадающих в Атлантику, лососевые фермы)	
Южных морских слонов (Southern elephant seal)	Южных морских слонов (SESV, Southern elephant seal virus)	Австралия	

совым состояниям функциональных систем организма (иммунной, эндокринной, кроветворной). Некоторые представители альфавирусов относятся к вирусам 2-й группы патогенности и являются этиологической причиной ряда новых и возвращающихся инфекций [2].

На территории Российской Федерации выделены альфавирусы серокомплексов леса Семлики (Гета) и ЗЭЛ (Синдбис, карельской лихорадки, ЗЭЛ). Принято считать, что вирус ЗЭЛ распространен только в западном полушарии, однако он был выделен на территории России в 1962 г. в Удмуртии, а позже — в Китае (2000–2001), причём первичная структура генов белка оболочки и неструктурного белка у двух выделенных в Китае штаммов была наиболее близка к структуре российского штамма. Молекулярно-генетическое изучение штаммов вируса Гета, изолированных в Восточной Сибири, на Дальнем Востоке и в Монголии, выявило три генетические группы, циркулирующие в ландшафтных зонах тундры, неотундры и умеренного пояса [1, 3].

Альфавирусы хорошо репродуцируются в первичных и перевиваемых клеточных культурах, куриных эмбрионах (желток) и в лабораторных животных (мыши: внутривенно, интрацеребрально, интраперитонеально). Разработаны варианты убитых и живых вакцин против ЗЭЛ, ВЭЛ и ВНЭЛ. Диагностика альфа-вирусных инфекций основана на выявлении специфических антител и антигенов (методами РН, РТГА, РСК, НМФА, ИФА), а также вирусной РНК (ОТ-ПЦР). В РН в основном принимает участие белок Е2, а в РГА и РТГА — Е1. Перекрестные иммунные реакции отражают консервацию антигенных сайтов в структурных белках альфавирусов и позволяют отнести выделенный вирус к антигенным группам. Структурные белки альфавирусов имеют гомологию на уровне 40–50%, а неструктурные белки более консервативны — около 60–70%. Альфавирусы рыб антигенно отличаются от представителей других серокомплексов.

Репродукция альфавирусов происходит с неодинаковой интенсивностью в разных типах клеток: в культивируемых клетках насекомых обычно без выраженного цитопатического эффекта, в клетках позвоночных наступает их быстрая гибель путём апоптоза. У человека при альфавирусных инфекциях, сопровождающихся сыпью, мишенью являются клетки кожи, а для заболеваний с поражением суставов — клетки, выстилающие синовиальные полости.

Род *Rubivirus* включает вирус краснухи, распространённый повсеместно (см. пар. 2.3.4.3). Все штаммы вируса краснухи перекрестно реагируют в серологических реакциях. Отдельные варианты различаются по цитоцидности, ГА-активности, морфологии бляшек под агаровым покрытием, температурной чувствительности, клеточному тропизму и репродуктивной способности. Основные детерминанты нейтрализации вириона располагаются в консервативном

домене белка E2. Естественное заражение или иммунизация приводят к формированию стойкого иммунитета против «дикого» вируса краснухи. У этого вируса детерминанты тропизма к клеткам соединительной ткани располагаются в 5′-концевом участке геномной РНК и связаны с этапами внутриклеточной репродукции вируса, а не только с этапами адсорбции и проникновения вируса в клетку [9].

Литература

1. *Гурьев Е.Л., Громашевский В.Л., Прилипов А.Г., Львов С.Д.* Молекулярно-генетический анализ разнообразия штаммов вируса Гета, выделенных от комаров на территории Северо-Восточной Азии // Вопр. вирусол. — 2008. — № 3. — С. 9–12.
2. *Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я.* Арбовирусы и арбовирусные инфекции. — М: Медицина, 1989. — 335 с.
3. *Львов С.Д., Громашевский В.Л., Аристова В.А. и др.* Изоляция штаммов вируса Гета (Togaviridae, Alfavirus) в Северо-Восточной Азии // Вопр. вирусол. — 2000. — № 5. — С. 14–18.
4. *Abu-Bacar S., Sam I.C., Wung P.F. et al.* Reemergence endemic Chikungunya, Malaysia // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — № 1. — P. 147–149.
5. *Bessaud M., Peirefitte C.N., Pastorino B.A.M. et al.* O-nyong-nyong virus, Chad // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 8. — P. 1248–1250.
6. *Carrara A.-S., Gonzales M., Ferro C. et al.* Venezuelan equine encephalitis virus infection of Spini rats // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 5. — P. 663–669.
7. *Fringuelli E., Rowley H.M., Wilson J.C. et al.* Phylogenetic analyses and molecular epidemiology of European salmonid alphaviruses (SAV) based on partial E2 and nsP3 gene nucleotide sequences // J. Fish. Dis. — 2008. — V. 31. — P. 811–823.
8. *Gonzalez-Salazar C., Estrada-Franco J.G., Carrara A.S. et al.* Equine amplification and virulence of subtype IE Venezuelan equine encephalitis viruses isolated during the 1993 and 1996 Mexican epizootics // Emerg. Infect. Dis. — 2003. — V. 9. — № 2. — P. 161–168.
9. *Hobman T., Chantler J.* Rubella virus // In: Fields Virology / Eds. B.N. Fields, D.M. Knipe, P.M. Howley. — Philadelphia: Lippincott–Raven, 2006. — P. 1069–1100.
10. *Kuhn R.J.* Togaviridae: the viruses and their replication // In: Fields Virology / Eds. B.N. Fields, D.M. Knipe, P.M. Howley. — Philadelphia: Lippincott–Raven, 2006. — P. 1001–1022.
11. *Powers A., Huang H., Roehrig J. et al.* Family Togaviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 1103–1110.

1.2.2.5.14. Флавивирусы (*Flaviviridae*) (*Львов Д.К., Дерябин П.Г., Альховский С.В.*)

Данное семейства включает три рода: *Flavivirus* (от лат. *flavus* — жёлтый, поскольку к нему относится вирус жёлтой лихорадки); *Pestivirus* (от лат. *pestis* — чума), *Hepacivirus* (от лат. *hepar* — печень, так как к этому роду принадлежит вирус гепатита С) (табл. 1.2.28) [20].

Род ***Flavivirus*** (см. пар. 2.3.10.1.2) [3–8, 10, 13, 14, 18, 19] (прототипный представитель — вирус жёлтой лихорадки (YFV)), включает более 70 вирусов, сгруппированных в 15 антигенных групп (табл. 1.2.29). Большинство флавивиру-

Таблица 1.2.28

Структура семейства *Flaviviridae*

Род	Прототипный вирус	Длина геномной оцРНК	5′-НТР (механизм инициации трансляции)	Инфицируемые хозяева
Flavivirus	Вирус жёлтой лихорадки (YFV, *Yellow fever virus*)	11 тыс. н.о.	Кэп 1-го типа (кэпзависимый)	Позвоночные (включая человека), членистоногие
Pestivirus	Вирус диареи КРС (BVDV-1, *Bovine viral diarrhea virus 1*)	12,3 тыс. н.о.	IRES*	Позвоночные (дикие и домашние копытные)
Hepacivirus	Вирус гепатита С (HCV, *Hepatitis C virus*)	9,6 тыс. н.о.	IRES	Человек (приматы)
Неклассифицированные	GBV-A, GBV-C, GBV-D.	9,1–9,5 тыс. н.о.	IRES	Приматы (включая человека); летучие мыши

* IRES — internal ribosome entry site (внутренний сайт связывания рибосом).

сов являются арбовирусами, т.е. передаются позвоночным хозяевам путём биологической трансмиссии членистоногими переносчиками. Из них более 50% передаются комарами, около 30% клещами. Для ряда флавивирусов переносчик или отсутствует или не обнаружен. Также выделяют группу флавивирусов, инфицирующих только насекомых без позвоночных хозяев [4, 7, 9, 11, 12, 20, 22].

Некоторые флавивирусы обладают большой экологической пластичностью и способностью к трансмиссивной передаче и комарами, и клещами (например, вирус Западного Нила). Многие вирусы экологически связаны с птицами и способны в связи с этим к трансконтинентальной интродукции. Флавивирусы распространены на всех континентах, главным образом, в странах с экваториальным и тропическим климатом (передаваемые комарами), меньше — в условиях умеренного климатического пояса (передаваемые клещами) [20].

Флавивирусные инфекции являются природно-очаговыми зоонозами и имеют большое медицинское и ветеринарное значение. К ним относятся жёлтая лихорадка (см. пар. 2.3.10.1.2.7), лихорадка денге (см. пар. 2.3.10.1.2.1), лихорадка Западного Нила (см. пар. 2.3.10.1.2.6), японский энцефалит (см. пар. 2.3.10.1.2.5), энцефалит Сент-Луис (см. пар. 2.3.10.1.2.3), энцефалит Росио (см. пар. 2.3.10.1.2.2), лихорадка долины Муррея (см. пар. 2.3.10.1.2.4), клещевой энцефалит (см. пар. 2.3.10.4.1.1), омская геморрагическая лихорадка (см. пар. 2.3.10.4.1.3) и др. [3, 9, 10, 18, 19, 23, 24].

Вирион флавивирусов имеет сферическую форму (50 нм) и структурно состоит из нуклеокапсида (30 нм) и покрывающей его липопротеиновой оболочки. Нуклеокапсид сформирован единственным коровым белком (11 кДа). В оболочке встроены два поверхностных гликопротеида M (8 кДа) и E (50 кДа). Масса вирионов составляет 60 МДа. Плавучая плотность вирионов в градиенте CsCl варьирует в пределах 1,22–1,24 г/см^3 (1,19 г/см^3 в градиенте CsCl). Коэффициент седиментации ($s_{20,W}$) равен 170–210 S. Вирус инактивируется при температурах выше 40 °C, а также при обработке органическими растворителями и детергентами. Флавивирусы обладают гемагглютинирующей активностью [8].

Геном флавивирусов представлен оцРНК$^+$ около 11 тыс. н.о. вгРНК кэпирована, неполиаденилирована. РНК является инфекционной и при попадании в клетку служит мРНК для синтеза вирусных белков. РНК содержит одну протяжённую ORF, и все вирусные белки транслируются в виде полипротеина предшественника, который далее разрезается клеточными и вирусными протеазами на отдельные протеины. ORF с обеих сторон фланкирована концевыми UTR (5′- и 3′-UTR соответственно). 5′-UTR и 3′-UTR имеют сложную вторичную структуру и играют важную регуляторную роль в репликации и трансляции РНК. Инициация трансляции осуществляется по кэпзависимому механизму [8, 14].

Структурные белки кодируются 5′-концевой областью генома и составляют примерно $^1/_3$ полипротеина — предшественника на N-конце. Структурные белки представлены коровым белком (C — основной структурный элемент капсида) и двумя оболочечными белками M и E. Остальная часть полипротеина включает неструктурные белки NS1-NS5, которые обладают регуляторной (NS1) и ферментативной функцией при формировании вирусного репликативного комплекса (NS2B-NS3 — протеазная и хеликазная активность, NS5 — РНК-зависимая РНК-полимераза). Репликация геномной РНК происходит в цитоплазме по полуконсервативному механизму [8, 14].

Род ***Pestivirus*** (прототипный представитель — вирус диарреи КРС 1-го типа (BVDV-1)) включает вирусы, инфицирующие домашних и диких копытных (свиней, коров, овец, коз) (см. пар. 2.4.1.2.10) [16, 24, 26]. В род входят вирусы BDV (Border disease virus — вирус пограничной болезни), BVDV-1, BVDV-2, CSFV (Classical swine fever virus — вирус классической чумы свиней) (см. пар. 2.4.1.1.1) [16, 20, 25].

Вирион пестивирусов имеет сферическую форму диаметром 40–60 нм и состоит из нуклеокапсида и липопротеиновой оболочки. Нуклеокапсид сформирован коровым белком (14 кДа). Три оболочечных гликопротеина (E^{rns} (gp44/48), E1 (gp33) и E2(gp55)) входят

Таблица 1.2.29

Вирусы рода *Flavivirus*

Антигенный комплекс	Вирусы	Распространение	Заболевание
Флавивирусы, передающиеся преимущественно комарами Culex spp. (Culex-borne flavivirus)			
Aроа (Aroa virus group)	Aроа (AROAV — Aroa virus); близкородственные вирусы (серотипы): – Буссуквара (BSQV — Bussuquara virus); – Игуапе (IGUV — Iguape virus); – Наранжал (NJLV — Naranjal virus)	Северная, Южная Америка	Лихорадка
Японского энцефалита (Japanese encephalitis virus group)	Вирус японского энцефалита (JEV — Japanese encephalitis virus)	Австралия (Океания), Азия (Россия)	Лихорадка, энцефалит
	Каципакоре (CPCV — Cacipacore virus)	Южная Америка	Лихорадка
	Коутанго (KOUV — Koutango virus)	Африка	Лихорадка
	Энцефалита долины Муррея (Австралийского энцефалита) (MVEV — Murray Valley encephalitis virus); близкородственные вирусы (серотипы): Алфай (ALFV — Alfuy virus)	Австралия (Океания)	Лихорадка, энцефалит
	Энцефалита Сент-Луис (SLEV — St Louis encephalitis virus)	Северная, Южная Америка	Лихорадка, энцефалит
	Усуту (USUV — Usutu virus)	Африка	Лихорадка, энцефалит
	Западного Нила (WNV — West Nile virus); близкородственные вирусы (серотипы): Кунджин (KUNV — Kunjin virus)	По всему миру	Лихорадка, энцефалит
	Яунде (YAOV — Yaounde virus)	Африка	
Кокобера (Kokobera virus group)	Кокобера (KOKV — Kokobera virus); близкородственные вирусы (серотипы): Стратфорд (STRV — Stratford virus)	Австралия (Океания)	
Нтая (Ntaya virus group)	Багаза (BAGV — Bagaza virus)	Африка	
	Ильеус (ILHV — Ilheus virus); близкородственные вирусы (серотипы): Росио (ROCV — Rocio virus)	Южная Америка	Лихорадка, энцефалит
	Менингоэнцефалита идюков Израиля (ITV — Israel turkey meningoencephalitis virus)	Азия	
	Нтая (NTAV — Ntaya virus)	Африка	
	Тембусу (TMUV — Tembusu virus)	Азия	
Флавивирусы, передающиеся преимущественно комарами Aedes spp. (Aedes-borne flavivirus)			
Денге (Dengue virus group)	Денге (DENV, Dengue virus); серотипы: – денге 1 (DENV-1 — Dengue virus 1); – денге 2 (DENV-2 — Dengue virus 2); – денге 3 (DENV-3 — Dengue virus 3); – денге 4 (DENV-4 — Dengue virus 4)	По всему миру	Лихорадка
Спондвени (Spondweni virus group)	Спондвени (SPOV — Spondweni virus)	Африка	Лихорадка
Зика (Zika virus group)	Зика (ZIKV — Zika virus)	Африка, Азия	Лихорадка
Кедогу (Kedougou virus group)	Кедогу (KEDV — Kedougou virus)	Африка	
Жёлтой лихорадки (Yellow fever virus group)	Жёлтой лихорадки (YFV — Yellow fever virus)	Южная Америка, Африка, Азия	Лихорадка

Антигенный комплекс	Вирусы	Распространение	Заболевание
	Сепик (SEPV — Sepik virus)	Австралия (Океания)	Лихорадка
	Вессельсброн (WSLV — Wesselsbron virus)	Африка, Азия	Лихорадка
Эдж Хилл (Edge Hill virus group)	Эдж-Хилл (EHV — Edge Hill virus)	Австралия (Океания)	
	Банзи (BANV — Banzi virus)	Африка	Лихорадка
	Боубуа (BOUV — Bouboui virus)	Африка	
	Югра (JUGV — Jugra virus)	Азия	
	Сабойя (SABJV — Saboya virus); близкородственные вирусы (серотипы): Потискум (POTKV — Potiskum virus)	Африка	
	Уганда S (UGSV — Uganda S virus)	Африка, Азия	Лихорадка
Флавивирусы, передающиеся клещами (Tick-borne flavivirus)			
Клещевого энцефалита (Mammalian tick-borne virus group)	Клещевого энцефалита (TBEV — Tick-borne encephalitis virus). Серотипы: – европейский субтип (TBEV-Eur — European subtype); – дальневосточный субтип (TBEV-FE — Far Eastern subtype); – сибирский субтип (TBEV-Sib — Siberian subtype)	Азия, Европа	Лихорадка, энцефалит
	Гаджетс-Галли (GGYV — Gadgets Gully virus)	Австралия (Океания)	
	Болезни леса Кьясанур (KFDV — Kyasanur Forest disease virus); близкородственные вирусы (серотипы): геморрагической лихорадки Алхурма (AHFV — Alkhumra hemorrhagic fever virus)	Азия	Лихорадка, геморрагическая лихорадка
	Лангат (LGTV — Langat virus)	Азия	
	Шотландского энцефаломиелита овец (вертячки овец) (LIV — Louping ill virus): серотипы: – английский (LIV-Brit — British subtype); – ирландский (LIV-I — Irrish subtype); – испанский (LIV-Spain — Spanish subtype); – турецкий (TSEV — Turkish sheep encephalitis virus subtype); – греческий (GGEV — Greek goat encephalitis virus subtype)	Европа	
	Омской геморрагической лихорадки (OHFV — Omsk hemorrhagic fever virus)	Азия (Россия)	Лихорадка, геморрагическая лихорадка
	Повассан (POWV — Powassan virus); близкородственные вирусы (серотипы): оленьих клещей (DTV — Deer tick virus)	Северная Америка, Азия	
	Роял-фарм (RFV — Royal Farm virus)	Азия	
	Карши (KSIV — Karshi virus)	Европа, Азия	Лихорадка
Связанные с клещами вирусы морских птиц (Seabird tick-borne virus group)	Мибан (MEAV — Meaban virus)	Европа	
	Саумарец-риф (SREV — Saumarez Reef virus)	Австралия (Океания)	
	Тюлений (TYUV — Tyuleniy virus)	Северная Америка, Европа, Азия	

Продолжение табл. ↳

Окончание табл. 1.2.29

Антигенный комплекс	Вирусы	Распространение	Заболевание
Кадам (Kadam virus group)	Кадам (KADV — Kadam virus)	Африка, Азия	
Флавивирусы позвоночных с неизвестным переносчиком			
Модок (Modoc virus group)	Модок (MODV — Modoc virus)	Северная Америка	
	Апои (APOIV — Apoi virus)	Азия	Лихорадка, энцефалит
	Каубон-Ридж (CRV — Cowbone Ridge virus)	Северная Америка	
	Ютиапа (JUTV — Jutiapa virus)	Южная Америка	
	Сал-Виежа (SVV — Sal Vieja virus)	Северная Америка	
	Сан-Перлита (SPV — San Perlita virus)	Северная Америка	
Рио-Браво (Rio Bravo virus group)	Рио-Браво (RBV — Rio Bravo virus)	Северная Америка	Лихорадка, энцефалит
	Летучих мышей Букалаза (BBV — Bukalasa bat virus)	Африка	
	Карей Айленд (CIV — Carey Island virus)	Азия	
	Летучих мышей Дакара (DBV — Dakar bat virus)	Африка	Лихорадка, энцефалит
	Лейкоэнцефалита ночниц Монтаны (MMLV — Montana myotis leukoencephalitis virus)	Северная Америка	
	Пномпень (PPBV — Phnom Penh bat virus); близкородственные вирусы (серотипы): Бату Кейв (BCV — Batu Cave virus)	Азия	
Летучих мышей Энтеббе (Entebbe bat virus group) (филогенетически вирусы данной группы принадлежат ветви *Aedes-borne flavivirus*)	Летучих мышей Энтеббе (ENTV — Entebbe bat virus); близкородственные вирусы (серотипы): Сокулук (SOKV — Sokuluk virus)	Африка, Азия	
	Юкосе (YOKV — Yokose virus)	Азия	
Флавивирусы насекомых			
Флавивирусы насекомых (Insect-specific flavivirus)	Вирус клеточного слияния (CFAV — Cell fusing agent virus, выделен от Aedes aegypti)	Северная, Южная Америка, Европа, Азия, Австралия (Океания), Африка	—
	Кулекс флавирус (CXFV — Culex flavivirus); выделен от Culex spp.		
	Аедес флавивирус (AEFV — Aedes flavivirus); выделен от Aedes flavopictus		
	Камити ривер (KRV — Kamiti River virus); выделен от Aedes spp.		
	Накивого (NAKV — Nakiwogo virus); выделен от комаров Mansonia africana nigerrima		
	Кванг Бин (QBV — Quang Binh virus); выделен от Culex tritaeniorhynchus		

в состав оболочки. Mr = 60 МДа; ρ_{CsCl} = 1,11–1,15 г/см^3; ρ_{Sac} = 1,12–1,13 г/см^3; $s_{20,w}$ = 140 S [17].

Геном пестивирусов представлен одноцепочечной РНК позитивной полярности длиной 12,5 тыс. н.о. и по своей организации схож с геномом флавивирусов. 5′-НТР пестивирусов более протяжённый (370–380 н.о.) и имеет внутренний сайт связывания рибосом — IRES (от англ. internal ribosome entry site). Инициация трансляции, таким образом, происходит по кэпнезависимому механизму. Пестивирусы имеют два дополнительных белка N^{pro} и E^{rns}, гены которых расположены в области структурных белков. Белок N^{pro} обладает протеазной автокаталитической активностью. Белок E^{rns} является структурным белком и вместе с двумя другими оболочечными белками E1 и E2 входит в состав липопротеиновой оболочки пестивирусов. Кроме того, E^{rns} обладает РНазной активностью. Неструктурные белки p7, NS2–NS5 выполняют ферментативные и регуляторные функции. В геноме некоторых пестивирусов могут встречаться дополнительные включения в виде небольших клеточных или вирусных последовательностей. Такие вставки чаще встречаются в области генов NS2–NS3. У других пестивирусов могут встречаться вставки, дуплицирующие, частично или полностью, вирусные гены N^{pro} и NS3 в области NS4. При этом длина генома может увеличиваться до 16,5 тыс. н.о. В любом случае открытая рамка считывания сохраняет свою протяжённость [17, 26].

В род ***Hepacivirus*** входит вирус гепатита С — HCV (Hepatitis C virus), а также близкородственный вирус GB-B (инфицирует только тамаринов). Вирусный гепатит С представляет глобальную медицинскую проблему, около 3% населения Земли инфицированно HCV (см. пар. 2.3.9.3).

HCV является гетерогенным вирусом, дивергенция по нуклеотидному составу между различными изолятами может достигать 30–35%. В связи с этим выделяют 7 генетических групп (генотипов) HCV, внутри которых различают отдельные субтипы вируса. Уровень дивергенции между субтипами может достигать 15–25%. Прототипными субтипами являются [20]:

- генотип 1 — подтипы: 1a (HCV-1), 1b (HCV-J);
- генотип 2 — подтипы: 2a (HCVJ6), 2b (HCVJ8);
- генотип 3 — подтипы: 3a (HCV–N7L1), 3k (HCV-JK049);
- генотип 4 — подтипы: 4a (HCV– ED43), 4d (HCV-24);
- генотип 5 — подтипы: 5a (HCV–EVH1480);
- генотип 6 — подтипы: 6a (HCV–EUHK2), 6g (HCV–JK046);
- генотип 7 — подтип 7a (HCVQC-69).

Доминантными являются генотипы 1, 2 и 3, которые в разной степени представлены во всех географических регионах мира. Генотипы 1a и 1b доминируют в России, Европе, Северной Америке и Японии [1]. Генотип 3 является эндемичным для регионов Юго-Восточной Азии, но в последнее время его доля растет и в странах с преобладанием 1 генотипа. Генотип 4 характерен для стран Среднего Востока, Центральной Африки и Египта. Генотип 5 встречается только в странах Южной Африки. Генотипы 6 и 7 — в странах Азии. Число вновь описываемых генотипов и субтипов постоянно пополняется: 2k — в России; 3c, 3d, 3e, 3f — в Непале; 1c — в Индонезии; 4a, 4b, 4c — в Африке (Египет, Демократическая Республика Конго, Бурунди); 4d — в Дании; 5a — в ЮАР; 6a — в Гонконге и Вьетнаме; 6b, 7cd, 9cd — в Таиланде; 7ab, 8ab, 9a — во Вьетнаме [2].

Вирионы HCV схожи с другими флавивирусами и представляют собой нуклеокапсид сферической формы (30 нм), покрытый липопротеиновой оболочкой (50 нм); ρ_{CsCl} = 1,07–1,22 г/см^3; ρ_{Sac} = 1,09–1,11 г/см^3; $s_{20,w} \geq 150$ S. Структурные белки HCV представлены белком нуклеокапсида C (p19-21) и двумя оболочечными белками E1 (gp31) и E2 (gp70) [15].

Геном HCV представлен одноцепочечной РНК позитивной полярности длиной около 9,6 тыс. н.о. Организация генома схожа с флавивирусами. Принципиальным отличием является наличие у HCV IRES (как и у пестивирусов) в 5′-НТР генома (340 н.о.). В 5′-НТР HCV обнаружены места посадки для клеточной miRNA-122, которые необходимы для репликации вируса.

Неклассифицированные вирусы GBV-A (обнаруженный у мартышек), GBV-C (вирус

гепатита G, HGV (см. пар. 2.3.9.4)), GBV-Ctro (от шимпанзе) и GBV-D (обнаруженный у летучих мышей) объединены в отдельную филогенетическую группу, которая представляет собой чётвертый, ещё необозначенный род в семействе *Flaviviridae* [20, 21]. Геном вирусов GBV имеет схожее с другими флавивирусами строение, однако у них отсутствует ген, кодирующий белок нуклеокапсида (C) [21].

Литература

1. *Львов Д.К., Самохвалов Е.И., Миширо С. и др.* Закономерности распространения вируса гепатита С и его генотипов в России и странах СНГ // Вопр. вирусол. — 1997. — № 4. — С. 157–161.
2. *Alter M.J.* Epidemiology of hepatitis C virus // Hepatology. — 1997. — V. 26. — P. 62–65.
3. *Calisher C.H.* Persistent emergence of Dengue // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 5. — P. 738–739.
4. *Charrel R.N., Fagbo S., Mourean G. et al.* Alkhurma hemorrhagic fever in Ornithodoros savighnyi ticks // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — № 1. — P. 153–155.
5. *Gottwein J.M., Scheel T.K., Callendret B. et al.* Novel infectious cDNA clones of hepatitis C virus genotype 3a (strain S52) and 4a (strain ED43): genetic analyses and in vivo pathogenesis studies // J. Virol. — 2010. — V. 84. — № 10. — P. 5277–5293.
6. *Grard G., Moureau G., Charrel R. et al.* Genetic characterization of tick-borne flaviviruses: new insights into evolution pathogenic determinants and taxonomy // Virology. — 2007. — V. 361. — № 1. — P. 80–92.
7. *Grard G., Moureau G., Charrel R.N. et al.* Genomics and evolution of Aedes-borne flaviviruses // J. Gen. Virol. — 2010. — V. 91. — № 1. — P. 87–94.
8. *Gubler D.J., Kuno G., Markoff L.* Flaviviruses // In: Fields Virology / Eds. B.N. Fields, D.M. Knipe, P.M. Howley. — Philadelphia: Lippincott–Raven, 2006. — P. 1153–1252.
9. *Gubler D.J., Clark G.G.* Dengue/Denge hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem // Emerg. Infect. Dis. — 1995. — V. 5. — № 2. — P. 55–57.
10. *Ha D.Q., Tieh N.T.K., Huong V.T.Q. et al.* Dengue epidemic in Southern Vietnam, 1998 // Emerg. Infect. Dis. — 2000. — V. 16. — № 4. — P. 422–425.
11. *Junglen S., Kopp A., Kurth A. et al.* A new flavivirus and a new vector: characterization of a novel flavivirus isolated from uranotaenia mosquitoes from a tropical rain forest // J. Virol. — 2009. — V. 83. — № 9. — P. 4462–4468.
12. *Kuno G., Chang G.J., Tsushiya K.P. et al.* Phylogeny of the genus Flavivirus // J. Virol. — 1998. — V. 72. — P. 73–83.
13. *Lemon S.M., Walker C., Alter Y.M.* Hepatitic C virus // In: Fields Virology / Eds. B.N. Fields, D.M. Knipe, P.M. Howley. — Philadelphia: Lippincott–Raven, 2006. — P. 1253–1304.
14. *Lindenbach B.D., Thief H.J., Rice C.M.* Flaviviridae: the viruses and their replication // In: Fields Virology / Eds. B.N. Fields, D.M. Knipe, P.M. Howley. — Philadelphia: Lippincott–Raven, 2006. — P. 1101–1152.
15. *Major M.E., Feinstone S.M.* The molecular virology of hepatitis C // Hepatology. — 1996. — V. 25. — P. 1527–2538.
16. *Marco I., Rosell R., Cabezon O. et al.* Border disease virus among chamois, Spain // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 3. — P. 448–451.
17. *Meyers T.G., Thiel H.J.* Molecular characterization of Pestiviruses // Adv. Virus. Res. — 1996. — V. 47. — P. 53–118.
18. *Onyango C.O., Ofula V.O., Sang R.C. et al.* Yellow fever outbreak, Imatang, Southern Sudan // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — V. 10. — № 6. — P. 1064–1068.
19. *Ooi E.E., Yoh K.T., Gubler D.J.* Dengue prevention and 35 years of vector control in Singapore // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 6. — P. 887–893.
20. *Simmonds P., Becher P., Collett M.S. et. al.* Family Flaviviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 1003–1020.
21. *Stapleton J.T., Foung S., Muerhoff A.S. et al.* The GB viruses: a review and proposed classification of GBV-A, GBV-C (HGV), and GBV-D in genus Pegivirus within the family Flaviviridae // J. Gen. Virol. — 2011. — V. 92. — № 2. — P. 233–246.
22. *Telford S.R., Armdrong P.M., Katavolos P. et al.* A new thick-borne encephalitis virus infecting new England Deer ticks, Ixodes dammini // Emerg. Infect. Dis. — 1997. — V. 3. — № 2. — P. 165–170.
23. *Tomori O.* Impact of yellow fever on the developing world // Adv. Virus. Res. — 1999. — V. 53. — P. 5–34.
24. *Vilcek S., Nettleton P.F.* Pestiviruses in wild animals // Vet. Microbiol. — 2006. — V. 116. — № 1–3. — P. 1–12.
25. *Vilcek S., Willoughby K., Nettleton P. et al.* Complete genomic sequence of a border disease virus isolated from Pyrenean chamois // Virus Res. — 2010. — V. 152. — № 1–2. — P. 164–168.
26. *Wang E., Weaver S.C., Shope R.E. et al.* Genetic variation in yellow fever virus: duplication in 3' non-coding region of strains from Africa // Virology. — 1996. — V. 225. — P. 274–281.

1.2.2.6. Субвирусные агенты

1.2.2.6.1. Вироиды

(*Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю.*)

Вироиды (от лат. *virus* — яд и греч. εἶδος — образ, форма) представляют собой мелкие кольцевые одноцепочечные РНК, способные к репликации после инокуляции в клетки растений. Эта группа патогенов была открыта в 1971 г. T.O. Diener [1].

В настоящее время известны 2 семейства вироидов — *Avsunviroidae* и *Pospiviroidae*, — названия которых образованы от названий номинативных родов родов.

Сем. ***Avsunviroidae*** включает 3 рода: *Avsuviroid*, *Pelamoviroid* и *Elaviroid*, названия которых образованы от названий соответствующих прототипных представителей (см. далее) [6].

Avsuviroid: вироида «загара» авокадо (ASBVd — avocado sunblotch viroid) (прототипный). ***Pelamoviroid***: вироид латентной мозаичности персикового дерева (PLMVd — peach latent mosaic viroid) (прототипный); вироид хлорозной крапчатости хризантем (CChMVd — chrysanthemum chlorotic mottle viroid). ***Elaviroid***: латентный вироид баклажанов (ELVd — Eggplant latent viroid) (прототипный).

Сем. ***Pospiviroidae*** состоит из 5 родов: *Apscaviroid*, *Cocadviroid*, *Coleviroid*, *Hostuviroid* и *Pospiviroid*, названия которых образованы от названий соответствующих прототипных представителей (см. далее) [2, 6].

Apscaviroid: вироид повреждения яблочной кожуры (ASSVd — apple scar skin viroid) (прототипный); вироид рябчатости яблок (ADFVd — apple dimple fruit viroid); вироид морщинистости яблок (AFCVd — apple fruit crinkle viroid); вироид австралийского винограда (AGVd — Australian grapevine viroid); CBLVd (citrus bent leaf viroid — вироид скрученности листьев цитрусовых); вироид цитрусовых V (CVdV — Citrus viroid V); вироид жёлтой крапчатости винограда 1-го типа (GYSVd-1 — grapevine yellow speckle viroid type 1); вироид цитрусовых типа «исходный образец» (CVd-OS — citrus viroid original source); вироид пузырчатости груши (PBCVd — pear blister canker viroid). ***Cocadviroid***: вироид болезни «каданг-каданг» кокосовой пальмы (CCCVd — coconut cadang-cadang viroid) (прототипный); вироид цитрусовых IV (CVd-IV — citrus viroid IV); вироид болезни «тинангаджа» кокосовой пальмы (CTiVd — coconut tinangaja viroid); латентный вироид хмеля (HpLVd — hop latent viroid). ***Coleviroid***: вироид колеус блюме 1 (CbVd-1 — *Coleus blumeii* 1 viroid) (прототипный); вироид колеус блюме {2..3} (CbVd-{2..3} — *Coleus blumeii* {2..3} viroid). ***Hostuviroid***: вироид карликовости хмеля (HpSVd — hop stunt viroid) (прототипный). ***Pospiviroid***: вироид веретеновидности клубней картофеля (PSTVd — potato spindle tuber viroid) (прототипный); вироид задержки роста хризантем (CSVd — chrysanthemum stunt viroid); вироид экзокортиса (шелушения нижней части ствола) цитрусовых (CEVd — citrus exocortis viroid); латентный вироид колумнеи (CLVd — *Columnea* latent viroid); вироид иресине 1 (IrVd-1 — iresine viroid 1); вироид мексиканского дикого картофеля (MPVd — Mexican papita viroid); вироид искривления стручков острого перца (PCFVd — pepper chat fruit viroid); вироид карликовости верхушки томатов (TASVd — tomato apical stunt viroid); вироид хлорозной карликовости томатов (TCDVd — tomato chlorotic dwarf viroid); вироид болезни «планта махо» томатов (TPMVd — tomato planta macho viroid).

Вироиды являются мельчайшими (длиной всего 250–400 н.о.) из известных на сегодняшний день возбудителей болезней. Ковалентно замкнутая кольцевая РНК содержит многочисленные автокомплементарные участки, в результате чего представители сем. *Avsunviroidae* имеют булавовидную (рис. 1.2.67, *Б*), а *Pospiviroidae* — стержнеобразную (см. рис. 1.2.67, *А*) вторичную структуру длиной около 50 н.о. [2, 3, 6].

Распространение вироидов происходит механическим путём (в том числе насекомыми), при вегетативном размножении и прививании растений, с помощью семян, спор и пыльцы. Механизмы проникновения вироида в клетку и его транспортировки в ядро (*Pospiviroidae*) и хлоропласты (*Avsunviroidae*) в настоящее вре-

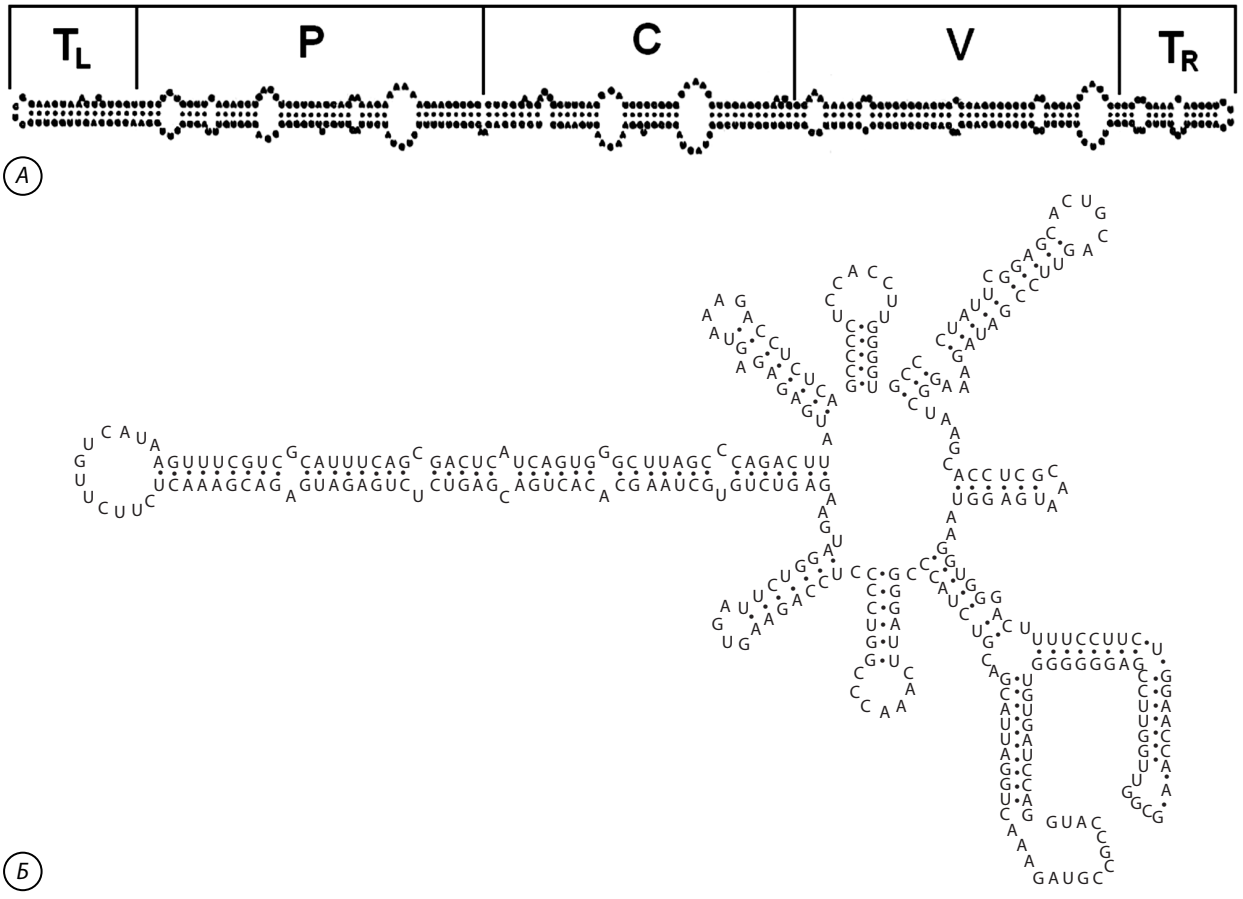


Рис. 1.2.67. Вторичная структура вироидов [2, 6] (подробно см. в тексте):
А — стержнеобразная структура PCTV, характерная для вироидов сем. *Pospiviroidae* (C — центральный, P — патогенный, V — вариабельный, TL и TR — левый и правый терминальный фрагменты соответственно); *Б* — булавовидная структура PLMVd, характерная для вироидов сем. *Avsunviroidae*

мя неизвестны. Вироиды не кодируют белков, но могут обладать рибозимной активностью. Репликация вироидов осуществляется РНК-полимеразой II (*Pospiviroidae*) или РНК-полимеразой хлоропластов (*Avsunviroidae*), а также другими ферментами хозяйской клетки, например лигазой, РНКазой (рис. 1.2.68) [3, 5].

Большинство вироидных инфекций протекают без выраженных симптомов. Вместе с тем болезни каданг-каданг и тинанджа, этиологически связанные с вироидами из сем. *Cocadviroid*, являются причиной гибели миллионов кокосовых пальм на Филиппинах и островах Океании, а CSVd и CChMVd нанесли существенный урон промышленному цветоводству США в начале 1950-х годов [4]. Молекулярные механизмы патогенности вироидов изучены недостаточно. Вироиды продуцируют небольшие РНК (vs-sRNAs), которые, возможно, связываются с определёнными мРНК хозяина и «выключают» их [3, 5].

Литература

1. *Diener T.O.* Viroids // Adv. Virus Res. — 1972. — V. 17. — P. 295–313.
2. *Elena S.F., Dopazo J., de la Pena M. et al.* Phylogenetic analysis of viroid and viroid-like satellite RNAs from plants: a reassessment // J. Mol. Evol. — 2001. — V. 53. — № 2. — P. 155–159.
3. *Flores R., Serra P., Minoia S. et al.* Viroids: from genotype to phenotype just relying on RNA sequence and structural motifs // Front Microbiol. — 2012. — № 3. — P. 217–221.

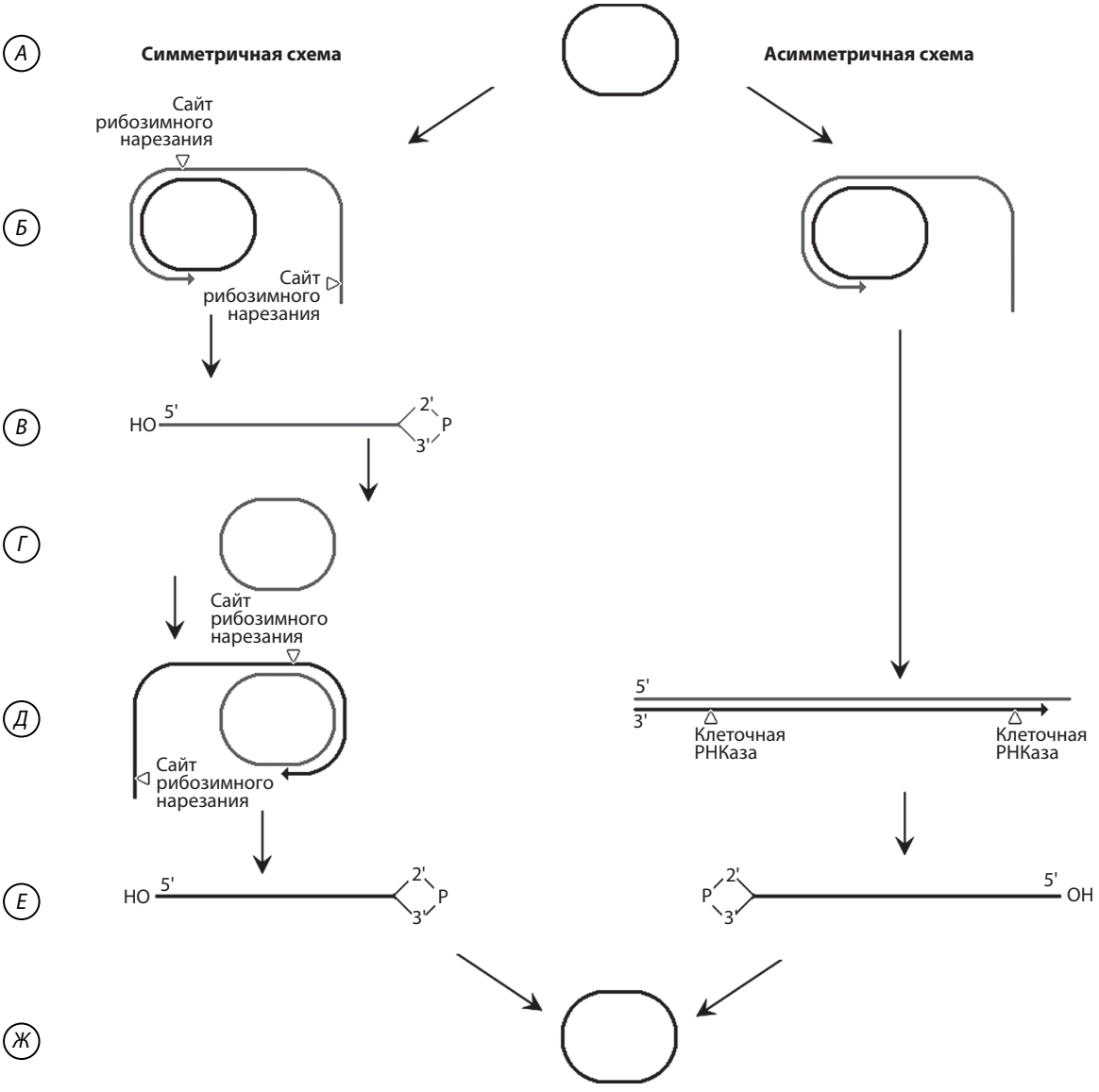


Рис. 1.2.68. Схема репликации вироидов (чёрная линия — вироидная РНК, серая — комплементарная РНК) [2, 6]

Симметричная схема: А — кольцевая вироидная РНК; *Б* — синтез комплементарной РНК и автокаталитическое рибозимное разрезание комплементарной цепи; *В* — формирование 2′-3′-циклофосфатной связи на 3′-конце; *Г* — образование кольцевой комплементарной РНК; *Д* — синтез вироидной РНК и её автокаталитическое рибозимное разрезание; *Е* — формирование 2′-3′-циклофосфатной связи на 3′-конце; *Ж* — образование кольцевой вироидной РНК. **Асимметричная схема**: протяжённая комплементарная РНК (*Б*) используется для синтеза вироидной РНК, которая нарезается клеточными РНКазами (*Д*), формируется 2′-3′-циклофосфатная связь на 3′-конце (*Е*) и кольцевая вироидная РНК (*Ж*)

4. *Garnsey S.M., Randles J.W.* Biological interaction and agricultural implication of viroids // In: Viroids and Viroid-like pathogens. — Boca Raton: CRC Press, 1987. — P. 127–160.
5. *Navarro B., Gisel A., Rodio M.E. et al.* Viroids: how to infect a host and cause disease without encoding proteins // Biochimie. — 2012. — V. 94. — № 7. — P. 1474–1480.
6. *Owens R.A., Flores R., Di Serio F. et al.* Viroids // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 1221–1234.

1.2.2.6.2. Сателлиты

(*Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю.*)

Название этой таксономической группы происходит от лат. *satelles* — вооружённый наёмник, сопровождающий своего хозяина; позднее — государство, независимое лишь формально, но фактически подчинённое другому государству.

Сателлиты не способны к репродукции в инфицированной ими клетке — для этого им дополнительно необходимы компоненты вируса-помощника. Иными словами, если обычный вирус является облигатным клеточным паразитом, то сателлит — облигатным паразитом клетки, инфицированной вирусом-помощником. При этом сателлиты и их вирусы-помощники могут существенно отличаться друг от друга таксономически, содержать в геноме разные типы нуклеиновых кислот и иметь различные схемы репликации. Классическим примером является пара: РНК-содержащий вирус гепатита D (*Deltavirus*) (вирус-сателлит), кодирующий лишь собственные нуклеокапсидные белки (см. пар. 1.2.2.5.6), и ДНК-содержащий вирус гепатита B (см. пар. 1.2.1.3.5) (вирус-помощник), предоставляющий своему сателлиту поверхностные белки. Более того, существенное генетическое отличие сателлита от его вируса-помощника является обязательным условием, которое помогает дифференцировать сателлиты от дефектных интерферирующих частиц, которые представляют собой вирионы, содержащие геном с повреждениями в одном или нескольких ключевых генах, что делает такие вирионы неспособными к репродукции в отсутствие неповреждённых аналогов. Вместе с тем сателлиты могут иметь высокую степень гомологии с вирусами-помощниками по регуляторным фрагментам генома, имеющим значение для их совместной репродукции [2, 8].

В таксономическом отношении группа сателлитов структурируется на основании типа нуклеиновой кислоты генома, таксономической принадлежности вируса-помощника и типа структурно-функциональной организации: сателлитные вирусы и сателлитные нуклеиновые кислоты (первые кодируют структурные белки, входящие в состав вириона сателлита; вторые — кодируют либо неструктурные белки, либо вовсе не кодируют никаких белков). Некоторые вирусы являются помощниками для нескольких сателлитов, а многие сателлиты способны использовать структурные элементы нескольких близкородственных вирусов-помощников [2]. Единственный род, имеющий самостоятельный таксономический статус в составе группы сателлитов, — это *Deltavirus*. Аденоассоциированные вирусы, которые ранее назывались аденосателлиты, в настоящее время выведены из группы сателлитов и образуют род *Dependovirus* в сем. *Parvoviridae* (см. пар. 1.2.1.3.9).

В отдельную группу вирофагов (от англ. *virophage*, т.е. вирусы — паразиты вирусов) выделен мимивирусассоциированный сателлитный вирус *Спутник* (Sputnik). Это крупный вирус (50–75 нм) с ДНК-геномом около 18 тыс. п.н.о. В отличие от известных сателлитных вирусов, которым необходимы отдельные компоненты вируса-помощника, вирофаг Спутник реплицируется полностью с использованием ферментативного аппарата мимивирусов (см. пар. 1.2.1.3.7), т.е. Спутник, скорее, не сателлит, а «иждивенец» [5]

Сателлитные вирусы: РНК-содержащий вирус гепатита D (*Deltavirus*) — сателлит ДНК-содержащего вируса гепатита B (*Hepadnaviridae*, *Orthohepadnavirus* — см. пар. 2.3.9.1); РНК-содержащий (10^3 н.о.) сателлитный вирус, ассоциированный с вирусом хронического паралича медоносных пчёл (CBPV — chronic bee-paralysis virus) [6]; РНК-содержащий сателлитный вирус (диаметр безоболочечных частиц 17 нм) РНК-содержащего вируса некроза табака (*Tombusviridae*, *Necrovirus*); нодавирусассоциированный сателлитный вирус (XSV — extra small virus) (оцРНК 800 н.о.); аденовирусассоциированный сателлитный вирус (*Dependovirus*) (оцДНК 5 тыс. н.о.); мимивирусассоциированный сателлитный вирофаг Спутник (кольцевая дцДНК 18 тыс. п.н.о.).

Сателлитные оцДНК (1,3 тыс. н.о.) носят названия альфа- и бетасателлиты (*Alphasatellites u Betasatellites*) соответствующих вирусов-помощников из родов *Begomovirus* (*Geminiviridae*),

Babuvirus и Nanovirus (*Nanoviridae* — только для α-сателлитов): β-ДНК вируса Бхенди; β-ДНК вируса жёлтых прожилок агератума[114]; β-ДНК вируса скрученности ростков табака; β-ДНК вируса скрученности листьев томатов; β-ДНК вирусов скрученности листьев хлопка Алабад, Гезира, Кохран, Мультан, Раджастан; β-ДНК китайского вируса скрученности жёлтых листьев томатов и др. [3].

Сателлитные дцРНК, известные в настоящее время, нуждаются в вирусах-помощниках из сем. *Totiviridae*, *Partitiviridae Reoviridae*. Эти сателлиты имеют размер генома 0,5–1,8 тыс. п.н.о. В состав вириона, формируемого из структурных элементов вируса-помощника, может дополнительно входить оцРНК$^+$. Подгруппа сателлитных дцРНК включает в себя: М-сателлит вируса L-A дрожжей *Saccharomy ces cerevisiae*; сателлит вируса Т1 трихомонад *Trichomonas vaginalis*; сателлит вируса М грибка *Ustilago maydis* [11].

Сателлитные оцРНК дополнительно разбиваются на три таксона: большие, малые и кольцевые сателлитные РНК (сРНК).

Большие сРНК (800–1 500 н.о.) представляют собой мРНК, кодирующие неструктурные вирусные белки, способные модулировать инфекционный процесс, вызванный вирусами-помощниками (вирусами растений сем. *Secoviridae*, *Alphaflexiviridae*): сРНК вируса кольцевой пятнистости свеклы (*Benyvirus*); болгарского латентного вируса виноградной лозы, вируса жёлтой крапчатости цикория, вируса короткоузлия виноградной лозы, вируса мозаики арабисов, вируса чёрной пятнистости томатов и латентного вируса кольцевой пятнистости алычи (*Comoviridae*, *Nepovirus*); мозаики бамбука (*Flexiviridae*, *Potexvirus*); кольцевой пятнистости земляники (*Sadwavirus*) [5].

Малые сРНК (менее 700 н.о.) не кодируют белков, тем не менее способны аттенуировать инфекцию вирусов-помощников (вирусов растений): сРНК вирусов карликовости арахиса, мозаики огурцов и мозаики белой акации (*Bromoviridae*, *Cucumovirus*); мозаики бобовых (*Luteoviridae*, *Enamovirus*); розеткообразования арахиса (неклассифицированный до рода вирус сем. *Luteoviridae*); морщинистости листьев турнепса (*Tombusviridae*, *Carmovirus*); некроза табака (*Tombusviridae*, *Necrovirus*); мозаики просо (*Tombusviridae*, *Panicovirus*); кольцевой пятнистости орхидей рода *Cymbidium* и кустистой карликовости томатов (*Tombusviridae*, *Tombusvirus*) [2, 8].

Кольцевые сРНК (350 н.о.), обладающие рибозимной активностью: сРНК вирусов жёлтой крапчатости цикория, кольцевой пятнистости табака и мозаики арабисов (*Comoviridae*, *Nepovirus*); вируса карликовости злаков (*Luteoviridae*, *Polerovirus*); жёлтой крапчатости риса, жилкования люцерны и крапчатости корневища клевера (*Sobemovirus*) [9, 10].

[114] Цветковое растение рода *Ageratum* из сем. Сложноцветных (*Asteraceae*).

Литература

1. *Briddon R.W., Brown J.K., Moriones E. et al.* Recommendations for the classification and nomenclature of the DNA-Я satellites of begomoviruses // Arch. Virol. — 2008. — V. 153. — P. 763–781.
2. *Briddon R.W., Chabrail S., Lin N.-S. et al.* Satellite Viruses // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 1212–1219.
3. *Briddon R.W., Stanley J.* Subviral agents associated with plant single-stranded DNA viruses // Virology. — 2006. — V. 344. — № 1. — P. 198–210.
4. *Celix A., Rodriguez-Cerezo E., Garcia-Arenal F.* New satellite RNA, but no DI RNAs, are found in natural populations of tomato bushy stunt tombusvirus // Virology. — 1997. — V. 239. — P. 277–284.
5. *Claverie J.M., Abergel C.* Mimivirus and its virophage // Ann. Rev. Genet. — 2009. — V. 43. — P. 49–66.
6. *Fiallo-Olive E., Martínez-Zubiaur Y., Moriones E. et al.* A novel class of DNA satellites associated with New World begomoviruses // Virology. — 2012. — V. 426. — № 1. — P. 1–6.
7. *Mansoor S., Briddon R.W., Zafar Y. et al.* Geminivirus disease complexes: an emerging threat // Trends Plant Science. — 2003. — V. 8. — P. 128–134.
8. *Mayo M.A., Taliansky M.E., Fritsch C.* Large satellite RNA: molecular parasitism or molecular symbiosis // Curr. Top. Microbiol. Immunol. — 1999. — V. 239. — P. 65–79.
9. *Overton H.A., Buck K.W., Bailey L. et al.* Relationship between the RNA components of Chronic bee-paralysis virus and those of Chronic bee-paralysis virus

associate // J. Gen. Virol. — 1982. — V. 63. — P. 171–179.
10. *Qiu W.P., Scholthof K.-B.G.* Genetic identification of multiple biological roles associated with the capsid protein of satellite panicum mosaic virus // Mol. Plant-Microbe Interact. — 2001. — V. 14. — P. 21–31.
11. *Scoric D., Krajacic M., Stefanac Z.* Cucumovirus with a satellite-like RNA isolated from Robinia pseudoacacia L. // Periodicum Biologorum. — 1997. — V. 99. — P. 125–128.
12. *Symons R.H.* Plant pathogenesis RNAs and RNA catalysis // Nuc. Acids Res. — 1997. — V. 25. — P. 2683–2689.

1.2.2.6.3. Прионы

(*Григорьев В.Б., Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю.*)

Трансмиссивные губкообразные энцефалопатии (ТГЭ) — особый класс нейродегенеративных болезней, встречающихся как у человека, так и у животных (см. пар. 2.3.11.4.1). Инфекционным агентом при этих заболеваниях является изоформа хозяйского белка без участия молекул ДНК или РНК. Инфекционный агент был назван прионом (от англ. proteinaceous infectious agent — инфекционный агент белковой природы), а термин «прионные болезни» стал синонимом ТГЭ.

В середине 1990-х годов в Англии возникла эпизоотия губкообразной энцефалопатии среди КРС (бешенство коров). Вслед за этим в Англии были зафиксированы случаи болезни неизвестной формы болезни Крейтцфельдта—Якоба (БКЯ) среди относительно молодых людей, получившие название «нового варианта БКЯ» (нвБКЯ). Потенциальная опасность распространения заболевания среди людей стимулировала интенсивные научные исследования в этой области [1, 2, 6].

ТГЭ и белок приона. Инфекционным агентом, вызывающем ТГЭ, является протеазорезистентная изоформа нормального белка PrPc, ген которого найден в геноме всех млекопитающих, а также цыплят, черепах, рыб и плодовых мушек *Drosophila melanogaster*. Обозначается он как ген PRNP. Продуктом экспрессии PRNP является нормальный белок PrPc.

Возникновение болезни под воздействием определённых факторов связано с изменением пространственной структуры белка PrPc. Он трансформируется в изоформу с повышенным содержанием β-структур по сравнению с нормальным состоянием и обозначается как PrPsc. Следует подчеркнуть, что аминокислотная последовательность PrPc и PrPsc абсолютно идентичны. Вследствие такого конформационного перехода изменяются физические свойства нормального белка, что ведёт к развитию патологического процесса [5, 6].

***PrPc*.** У человека PRNP-ген находится в 20-й хромосоме, у мыши — во 2-й хромосоме. Структура белка PrPc — нормального продукта гена PRNP — представлена на рис. 1.2.69. Белок PrPc является гликопротеином, метаболический цикл которого начинается в эндоплазматическом ретикулуме, где происходит присоединение гидрофобного гликозилфосфотидилиноситольного якоря (ГФИЯ) и сахаров к одному или двум аспарагинам N180 и N196 — потенциальным сайтам гликозилирования. Эти олигосахариды затем подвергаются модифи-

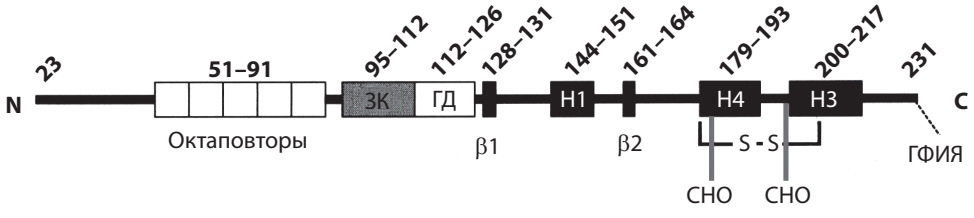


Рис. 1.2.69. Схема полипептидной цепи белка PrPc человека. Пронумерованы аминокислотные остатки. Глобулярная часть PrPc состоит из трех α-спиралей (H1-H3) и коротких антипараллельных β-слоёв (β1, β2). Гидрофобный домен (ГД), которому предшествует заряжённый кластер (ЗК), расположены в неструктурированной N-концевой области PrPc. Показано расположение дисульфидных связей (S-S), мест гликозилирования (CHO) и гликозилфосфотидилиноситольного якоря (ГФИЯ)

кации в аппарате Гольджи, поэтому PrPc даёт в геле обычно три полосы, соответствующие негликозилированной (25 кДа), частично гликозилированной (30 кДа) и полностью гликозилированной форме PrPc (32–40 кДа). Гликоформы PrPc хомяка могут иметь 52 структурных изомера сахаров. Благодаря гибкости связи олигосахаридов с аспарагином они могут экранировать часть поверхности белка, что может влиять на процесс конверсии PrPc в PrPsc. PrPc слабо присоединён к внешнему лепестку мембраны клетки нейрона с помощью ГФИЯ и может быть удален из ткани фосфолипазой и протеазой. Дисульфидная связь, образованная между двумя цистеинами, способствует образованию правильной пространственной структуры белка. PrPc образует кластеры в пределах микродоменов мембраны клетки, богатых холестерином, т.н. *рафтов*.

Пространственная структура PrPc мыши, человека, хомяка и КРС, установленная с помощью ЯМР, обнаруживает ряд общих черт: белок на N-конце имеет длинную неструктурированную область (23–128 а.о.), три α-спирали и два антипараллельных β-слоя (рис. 1.2.70). Было показано, что вторичная структура PrPc содержит 3% β-структур, 43% α-спиралей. В зависимости от вида животных длина его полипептидной цепи несущественно колеблется (253 а.о. — у человека и до 265 а.о. — у КРС). В настоящее время определена аминокислотная последовательность PrPc для 26 видов млекопитающих. PrPc экспрессируется в основном в клетках мозга. В то же время он был обнаружен во многих тканях за пределами ЦНС, таких как селезёнка, лимфатические узлы, фолликулярные дендритные клетки (ФДК), кожа, пищеварительный тракт, лимфоциты человека, а также нервно-мышечные контакты у млекопитающих [2, 3, 5, 6].

Функция PrPc. Присутствие PrPc во многих тканях у животных и его высокая (95%) степень гомологии среди различных видов млекопитающих позволяют предположить наличие важной физиологической функции PrPc в организме. Однако до сих пор она до конца не ясна. Трансгенные мыши, у которых отсутствовал ген PRNP, развивались и чувствовали себя нормально, за исключением изменения циркадных ритмов и электрофизиологических параметров. Они полностью были резистентны к этиологическому агенту ТГЭ, что неопровержимо доказывало необходимость экспрессии PrPc для развития патологического процесса.

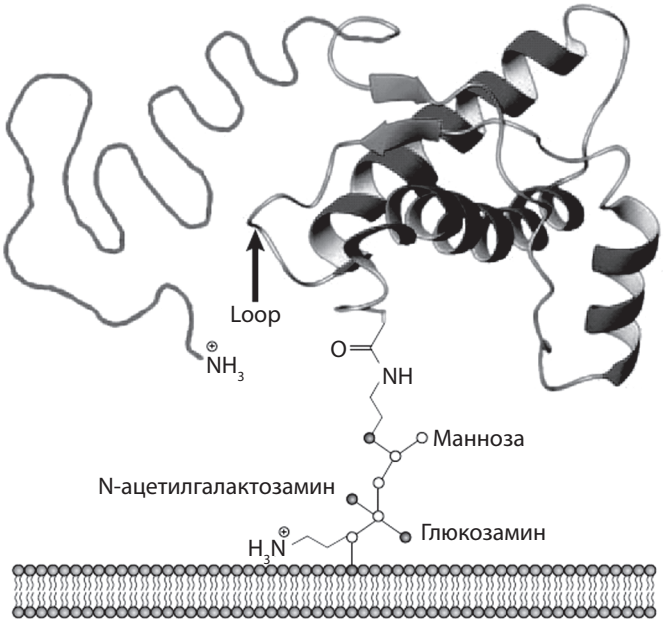


Рис. 1.2.70. Третичная структура PrPc, заякоренного в липидный бислой, установленная ЯМР [6]

Накапливаются данные об участии PrPc в метаболизме Cu. Показано, что 4 атома Cu присоединены на N-конце полипептидной цепи белка PrPc к гистидинам в октаповторах. Получены также доказательства о локализации PrPc в синапсе, что позволяет предположить участие PrPc в нейротрансмиссии. Показано, что PrPc обладает активностью подобно ферменту Cu/Zn супероксиддисмутазе (СОД) и повышает клеточную резистентность к окислительному стрессу, а также участвует в образовании ионных каналов, тем самым регулируя потоки ионов Ca^{2+} через клеточную мембрану.

PrPsc образуется вследствие посттрансляционных модификаций. Следует ещё раз подчеркнуть, что аминокислотная последовательность PrPsc полностью идентична таковой у PrPc. При ТГЭ не увеличивается количество мРНК PrPc. PrPc и PrPsc имеют молекулярный вес 33–35 кДа и отличаются пространственной структурой, являясь изоформами. PrPsc содержит в своём составе 34% α-спиралей и 43% β-структур. Основные изменения структуры происходят в области двух первых α-спиралей. Следует подчеркнуть, что все известные точечные мутации, которые, по-видимому, дестабилизируют структуру белка, локализованы вблизи α-спиралей в пределах глобулярного домена (см. рис. 1.2.70). Такой конформационный переход ведёт к изменению физических свойств белка. В отличие от PrPc, PrPsc нерастворим в детергентах, устойчив к инактивации ионизирующим облучением, ультразвуком и УФ-излучением, подвергается ограниченному протеолизу протеиназой К лишь до протеазрезистентного фрагмента (27–30 кДа). Ферментом отщепляется N-конец полипептида в области 74–102 а.о. В подавляющем числе экспериментов показано, что PrPsc является неотъемлемым фактором возникновения ТГЭ. Вместе с тем есть немногочисленные данные о том, что передача или возникновение болезни могут осуществляться при неопределяемом уровне PrPsc. Возможно, существует инфекционная изоформа PrPc, отличная от PrPsc.

PrPsc, как и PrPc, гликозилирован, имеет гидрофобный якорь, однако в отличие от PrPc он связан с мембраной так, что ГФИЯ не доступен для фосфолипазы. PrPsc накапливается на поверхности клеток в поздних эндосомах, лизосомах и в межклеточном пространстве в форме аморфных депозитов, диффузных фибрилл или плотных амилоидных бляшек. Конверсия PrPc в PrPsc происходит на богатых холестерином участках плазматической мембраны (рафтах) [3, 6].

Согласно «белковой гипотезе» (в англоязычной литературе — *protein only theory*), конформационный переход является автокаталитическим процессом, в ходе которого необходимо непосредственное физическое взаимодействие PrPsc с эндогенным PrPc, при этом PrPsc выступает в роли матрицы. Наиболее привлекательна «затравочная модель», которая предполагает существование термодинамического равновесия между двумя изоформами, и внесение экзогенного PrPsc при инфицировании смещает это равновесие в сторону преобладания PrPsc. Вследствие этого образуется затравка полимерной цепи, состоящей из PrPsc к концу, которой добавляются мономеры трансформированного PrPc. Растущая полимерная цепь может образовывать фрагменты, которые захватываются соседними клетками. Этот процесс подобен полимеризации актина и тубулина. Энергетический барьер преодолевается добавлением новых субъединиц. Система становится неравновесной. Эта модель применима и для наследственных ТГЭ. Мутации, по-видимому, дестабилизируют структуры PrPc, что способствует смещению равновесия в сторону образования PrPsc.

Видовой барьер. Межвидовая передача ТГЭ всегда характеризуется увеличением инкубационного периода. Степень такой резистентности определяет видовой барьер. Опыты на трансгенных животных и культурах клеток показали, что эффективность формирования PrPsc зависит от степени гомологии между белками PrPc реципиента и донора и соответствия их третичной структуры, что доказывает необходимость прямого взаимодействия между PrPc и PrPsc. Минорные различия даже в пределах нескольких аминокислотных остатков в центральной части молекулы PrPc (109–190 а.о.) ведут к возникновению резистентности при межвидовой передаче ТГЭ. Замены даже одной

аминокислоты или полиморфизм в кодоне 129 у человека влияют на чувствительность к ТГЭ.

Штаммы прионовых заболеваний отличаются биологическими свойствами: инкубационным периодом, клинической картиной болезни, распределением PrPsc в мозговой ткани и органах за пределами ЦНС. Они могут быть по-другому гликозилироваться и по-разному подвергаться нарезанию протеиназой К. Штаммы ТГЭ были зафиксированы у животных с одним и тем же генотипом. По белковой гипотезе, их дифференцировка должна определяться стабильным различием в трехмерной структуре PrPsc, а не мутациями в специфической нуклеиновой кислоте. Большинство полученных к настоящему времени данных приводят к заключению, что трехмерная структура служит основой штаммовых различий и передача штамм-специфического фенотипа происходит посредством негенетического механизма, что представляет абсолютно новое явление в генетике. Однако нельзя исключить участие в этом процессе дополнительных кофакторов [2].

Нейроинвазия, или путь прионов в ЦНС. Одной из главных характеристик прионовых заболеваний является длительный инкубационный период. Он, видимо, нужен для репликации и накопления прионов в первичном резервуаре до попадания прионов в ЦНС. Вероятным кандидатом такого резервуара является лимфоретикулярная система (ЛРС). Многочисленные исследования указывают на репликацию прионов в лимфатических органах, предшествующую их транспорту в ЦНС, даже при внутримозговом заражении. Инфекционность при этом аккумулировалась во всех компонентах ЛРС, включая лимфатические узлы и пейеровы бляшки в тонком кишечнике. В случае нвБКЯ прионы концентрировались в лимфоидной ткани миндалин. Другой возможный резервуар — СНС. Например, PrPsc был обнаружен в брюшных ганглиях после орального заражения хомяков. Было показано, что ключевую роль в репликации прионов играют антигенпрезентирующие фолликулярные дендритные клетки (ФДК), наибольшая концентрация которых находится в зародышевых центрах и в селезёнке, а аккумуляция прионов зависит от экспресии PrPsc на их поверхности. В-лимфоциты не участвуют непосредственно в процессе нейроинвазии, но стимулируют созревание ФДК. Повышающаяся концентрация прионов в ЛРС инициирует их доступ к СНС, иннервирующей лимфоидные органы и играющей существенную роль в транспорте прионов в ЦНС [3, 5, 6].

Следует отметить, что остаётся ряд вопросов, трудно объяснимых в рамках белковой теории прионов. Это прежде всего факт существования различных штаммов и случаев, при которых развитие клинических симптомов ТГЭ и наличие инфекционности имеет место в отсутствие детектируемого PrPsc; некоторые наследственные прионные болезни человека не удалось передать лабораторным животным; восстановление структуры PrPsc после денатурации не возвращает ему патогенных свойств. Прионные инфекции человека описаны в пар. 2.3.11.4.1.

Прионы грибов. К прионам грибов отнесены 9 форм, поражающих дрожжи и мицелиальные грибы. В отличие от прионов млекопитающих, которые у всех видов являются производным одного белка PrPc, прионы грибов могут формироваться из нескольких хозяйских протеинов. Прионы дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*: [URE3] prion (хозяйский белок Ure2 — регулятора азотного обмена); [PSI] prion (Sup35p — терминатор трансляции); [PIN] prion (Rnq1); [β] prion (Prb1p — протеаза В); [SWI] prion (Swi1p — белок хроматинового комплекса); [OCT] prion (Cyc8p — транскрипционный фактор); [MOT3] prion (Mot3p — транскрипционный фактор); [ISP] prion (Sfp1 — транскрипционный фактор). Прионы мицелиального гриба *Podospora anserina:* [Het-s] prion (HETs — фактор гетерокаринной несовместимости) [7].

Как и прионы млекопитающих (PrPsc), прионы грибов (кроме [β] приона) являются амилоидными формами хозяйских белков, образование которых связано с конформационными изменениями белковой молекулы. Механизмы их образования схожи. Образование прионной формы приводит к потере активности нативного белка и нарушению его нормальной функции. Так, при формировании [URE3] приона у клеток нарушается азотный обмен, а [PSI]

прион снижает эффективность терминирования трансляции [4, 7].

Литература

1. *Рыбаков С.С.* Скрепи и другие прионные болезни. — Владимир: Фолиант, 2003. — 234 с.
2. *Aguzzi A., Hornemann S.* Vertebrate Prions // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 1247–1259.
3. *Aguzzi A., Heikenwalder M., Polymenidou M.* Insights into prion strains and neurotoxicity // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. — 2007. — № 8. — P. 552–561.
4. *Liebman S.W., Chernoff Y.O.* Prions in yeast // Genetics. — 2012. — № 4. — P. 1041–1072.
5. *Mabbott N.A.* Prion pathogenesis and secondary lymphoid organs (SLO): Tracking the SLO spread of prions to the brain // Prion. — 2012. — № 4. — P. 322–333.
6. *Weissmann C.* The state of the prion // Nature Rev. — 2004. — V. 2. — P. 861–871.
7. *Wickner R.B.* Fungal Prions // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 1235–1245.

Часть II

Вирусные инфекции человека и животных

2.1 Специфика вирусных инфекций

2.1.1. Роль вирусов в инфекционной патологии человека

(*Львов Д.К., Колобухина Л.В.*)

Для человека патогенны сотни вирусов, относящихся к 66 родам 24 семейств.

Только от острых вирусных инфекций, главным образом кишечных и респираторных, в мире ежегодно умирают 10–14 млн человек [22]. Это трагическая статистика должна быть дополнена миллионами больных, ежегодно погибающих от ряда злокачественных заболеваний, болезней ЦНС, сердца, печени, мочеполовой системы, ЖКТ. При одних из этих заболеваний вирусы выполняют роль палача, вызывая обострение хронических болезней, при других — роль детонатора, запускающего патологический процесс.

Не менее 300 уже известных вирусов способны вызывать пандемии (грипп А, оспа, ВИЧ-инфекция, полиомиелит), эпидемии (лихорадки денге, жёлтая, чикунгунья, ЗН), эпидемические вспышки (гепатит Е, Нипах и др.), спорадические заболевания. В зависимости от пути заражения и патогенеза вирусы способны поражать различные органы и вызывать системные заболевания. Систематически разные вирусы нередко поражают одни и те же органы, вызывая сходные клинические симптомы, что определяет необходимость дифференциальной диагностики с применением комплекса лабораторных методов (см. гл. 2.2).

Вирус является патогенным для хозяина в случае способности инфицировать его и вызывать симптомы болезни от клинически выраженных форм до стёртых и инаппарантных. Для вирусных инфекций характерны инаппарантные формы болезни, частота которых достигает при: полиомиелите — 99,9%; вирусе Эпштейна—Барр (ВЭБ), КЭ — 99%; гепатите А — 85–95%; гепатите С — 75%; краснухе, гриппе — 40–50%; кори — 1%; бешенстве — 0%. Термин «вирулентность» используется при сравнении способности штаммов патогенного вируса регулярно вызывать ту или иную степень тяжести заболевания. К примеру, штаммы, входящие в состав живых вакцин, менее вирулентны в сравнении с «дикими» штаммами этого же вируса.

Вирусы могут инфицировать хозяина через эпителий алиментарного и респираторного трактов, кожные покровы и слизистые оболочки, включая сексуальные контакты, стоматологические процедуры, а также в результате трансплантации органов, гемотрансфузии, грудного вскармливания и трансплацентарно.

Респираторный тракт часто является входными воротами вирусной инфекции, в одних случаях вызывая патологический процесс в его верхних и нижних отделах, в других — приводя к системному заболеванию (табл. 2.1.1). Поражения респираторного тракта могут вызывать более 100 вирусов и их различных генотипов, принадлежащих по крайней мере 8 семействам (см. пар. 2.3.2). Аэрозольные частицы размером 3 мкм достигают альвеол, а 6 мкм и больше — оседают в верхних отделах. Размножение вирусов гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиального, риновирусов, как правило, ограничивается респираторным трактом. Вирус гриппа А в летальных случаях, особенно в случае высоковирулентного субтипа H5N1, может быть обнаружен в крови, селезёнке, лимфатических узлах, печени, почках, ЦНС. Аденовирусы и энтеровирусы (Коксаки 21) размножаются как в респираторном тракте, так и в ЖКТ, нередко с виремией и вторичным размножением в ЦНС. Энтеровирус 70 (E70), вызывающий острый геморрагический конъюнктивит, обнаруживается в глотке. В последние годы выявлена существенная роль астровирусов (см. пар. 1.2.2.5.2), бокавирусов (см. пар. 2.3.2.8), метапневмовирусов (см. пар. 2.3.2.4), вирусов Нипах и Хендра из сем. *Paramyxoviridae* (см. пар. 1.2.2.1.2), коронавируса SARS-CoV (см. пар. 1.2.2.2.2) и нового пандемического вируса гриппа А (H1N1) pdm09 в возникновении серьёзных заболеваний респираторного тракта, включая бронхиолит и пневмонии (см. пар. 2.3.2.1.2) [6, 8, 14, 17].

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) поражают только безоболочечные вирусы, поскольку оболочка разрушается в кислой среде и ферментами желудка и дуоденума. Известно более 200 возбудителей, относящихся к 13 семействам РНК- и ДНК-содержащих вирусов, способных реплицироваться в тканях и органах ЖКТ (табл. 2.1.2) (см. пар. 2.4.1). Большинство из них при этом не вызывает клинической симптоматики. Вирусы населяют ЖКТ с первых дней рождения ребёнка, затем на протяжении жизни в ткани и органы ЖКТ многократно происходит интродукция вирусных популяций, сопровождающаяся в разной степени выраженными клиническими синдромами — от инаппарантных форм до крайне тяжёлых заболеваний

Таблица 2.1.1

Вирусные заболевания респираторного тракта

Симптомы	Вирусы	Семейство, род
Ринит, фарингит	Риновирусы	*Picornaviridae*, *Rhinovirus*
	Мимивирусы	*Mimiviridae*, *Mimivirus*
Ринофарингит	Коксаки А 21; В 1, 3–5; ECHO-вирусы 4, 8, 21 и др.	*Picornaviridae*, *Enterovirus*
Геморрагический конъюнктивит	E70, Коксаки А 24, ECHO-вирус 7	
Трахеит, ринофарингит	Гриппа А, В	*Orthomyxoviridae*, *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B*
Геморрагический отёк лёгких	Гриппа А, В; высокопатогенный вирус гриппа А (H5N1) птиц	
Ларингит	Парагриппа 1-го и 3-го типов	*Paramyxoviridae*, *Respirovirus*
	Парагриппа 2-го и 4-го типов	*Paramyxoviridae*, *Rubulavirus*
Бронхит, бронхиолит	Респираторно-синцитиальный	*Paramyxoviridae*, *Pneumovirus*
Пневмония	Метапневмовирус	*Paramyxoviridae*, *Metapneumovirus*
Фарингит, конъюнктивит, эпидемический кератит	Аденовирусы 3-го, 7-го и 8-го типов	*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*
Фарингит, гастроэнтерит, ТОРС	SARS-CoV	*Coronaviridae*, *Coronavirus*
Мононуклеоз, фарингит	ВЭБ (герпесвирус человека 4-го типа)	*Herpesviridae*, *Lymphocryptovirus*

Примечание: ВЭБ — вирус Эпштейна—Барр; ТОРС — тяжёлый острый респираторный синдром.

Таблица 2.1.2

Вирусные инфекции желудочно-кишечного тракта

Семейство	Род	Вирус	Клинический синдром
Adenoviridae	*Mastadenovirus*	> 100 вирусов (наиболее актуальны аденовирусы типа 1–3, 12, 18, 31)	Гастроэнтериты детей от 6 мес. до 2 лет, мезентериальный аденит
Astroviridae	*Mamastrovirus*	5 типов астровируса человека	Диарея новорождённых
Caliciviridae	*Norovirus*	Норфолк (4 типа)	Диарея новорождённых
	Sapovirus	Саппоро	Диарея
Coronaviridae	*Coronavirus*	Коронавирус человека OC43	Вспышки гастроэнтерита у детей
Flaviviridae	*Hepacivirus*	Гепатита C	Острый и хронический гепатит, карцинома печени
		Гепатита G	Острый и хронический гепатит
Hepadnaviridae	*Orthohepadnavirus*	Гепатита B	Острый и хронический гепатит, карцинома печени
Hepeviridae	*Hepevirus*	Гепатита E	Эпидемический острый гепатит среди беременных с высокой смертностью
Orthomyxoviridae	*Influenzavirus A*	Гриппа A	Спорадические гастроэнтериты
Paramyxoviridae	*Rubulavirus*	Эпидемического паротита	Паротит, орхит, панкреатит, диабет
Parvoviridae	*Erythrovirus*	Парвовирус B19	Инфекционная эритема у детей, заболевания плода, дисфункция печени
Picornaviridae	*Cardiovirus*	Саффолд	Гастроэнтерит у детей
	Enterovirus	E70	Эпидемический геморрагический конъюнктивит
		E71	Эпидемический менингит
		ECHO-вирусы (31 серотип, из которых наиболее актуальны 11-й и 31-й)	Заболевания новорождённых, диарея, менингит, миокардит, экзантема, острый увеит, острый некроз печени у детей раннего возраста
		Коксаки A (23 серотипа, из которых наиболее актуальны 9-й, 16-й и 24-й)	Менингит, панкреатит, экзантема конечностей, эпидемический конъюнктивит
		Коксаки B (6 типов)	Диарея, панкреатит, орхит, диабет, менингит, миокардит, хронические кардиоваскулярные заболевания
		Полиовирусы типов 1..3	Вялый паралич конечностей
	Hepatovirus	Гепатита A	Острый эпидемический гепатит
	Kobavirus	Аура	Энтерит
	Parechovirus	Парэховирус человека	Энтерит
Reoviridae	*Rotavirus*	11 серотипов ротавирусов	34% гастроэнтеритов у детей до 4 лет (90% — в зимний период)
Togaviridae	*Rubivirus*	Краснуха	Системное заболевание, поражение плода, панкреатит, диабет
Неклассифицированные до уровня семейства	*Deltavirus*	Дельтавирус	Острый фульминантный и хронический гепатит, карцинома печени

с летальным исходом. Одни вирусы ограничиваются репликацией в ЖКТ без клинической симптоматики, другие (например, полиовирусы), используя ЖКТ в качестве входных ворот, поражают ЦНС и другие органы. Третьи (ротавирусы, аденовирусы, калицивирусы и др.), реплицируясь в эпителиальных клетках ЖКТ, вызывают их серьёзную деструкцию, что способствует появлению таких диспептических симптомов, как диарея, рвота, и в результате наступает опасное для жизни обезвоживание, особенно у детей. Ещё одна группа вирусов, приводящих к системным заболеваниям (корь, ЦМВ-инфекция, ВИЧ), может размножаться в клетках ЖКТ, и также возникают симптомы энтерита. Наконец, в ЖКТ, а затем и в фекалиях могут быть вирусы, попадающие туда вместе с секретами респираторного тракта, тканевыми жидкостями.

Около 50 вирусов вызывают в разной степени выраженную патологию у людей и служат причиной возникновения вспышек, эпидемий, часто с высокой летальностью. В последние годы в стране установилась устойчивая тенденция к росту заболеваемости, в частности ротавирусной инфекцией (см. пар. 2.3.1.9). Вялые параличи (помимо вируса полиомиелита) может вызывать энтеровирус 71 (E71). Род *Enterovirus* также включает вирусы Коксаки A и B, ECHO-вирусы. Вирусы Коксаки подразделяются на 2 группы: Коксаки A с 23 серотипами (1–22-й и 24-й) и Коксаки B с 6 серотипами, в отношении которых установлено родство с ECHO-вирусами. В патологии человека существенную роль играет 24-й серотип вируса Коксаки A, вызывающий эпидемии конъюнктивита; 9-й серотип, связанный со вспышками менингита и полиомиелитоподобных заболеваний; 16-й серотип, приводящий к экзантеме конечностей. Вирусы Коксаки B могут служить причиной диареи, панкреатита и как следствие диабета, менингита, миокардита, эндокардита и перикардита, хронических кардиоваскулярных заболеваний (см. пар. 2.3.1.2). В основе развития по крайней мере миокардита лежат процессы, связанные с T ($CD8^+$)-клеточной иммунопатологией. Многочисленные ECHO-вирусы, или, как их ещё называют, «сиротские» вирусы, служат причиной заболевания новорождённых (диарея, менингит, энцефалит, миокардит, экзантема), но в большинстве случаев инфекция протекает инаппарантно (см. пар. 2.3.1.4). Носителями вирусов являются от 7 (в США) до 50% (в тропиках) детей. Пик активности в умеренном поясе — лето—ранняя осень, в тропиках — круглогодично. ECHO-вирусы составляют до 60% вирусов, изолируемых из ЖКТ [19]. В последние годы выявлены тяжёлые энтеровирусные заболевания: острый энтеровирусный увеит, впервые изученный в России, и сверхострый энтеровирусный некроз печени. Эти заболевания этиологически связаны с вирусами ECHO 11-го и 19-го типов. ECHO-вирус 70-го типа вызывает геморрагический конъюнктивит; 30-й — менингит у родителей детей, находящихся в центрах реабилитации. Исследования последних лет указывают на существенную роль энтеровирусов, в частности Коксаки B, в этиологии диабета. В одних случаях происходит прямая деструкция островков Лангерганса с цитолизом β-клеток, в других — постепенная потеря их функций. К сем. *Picornaviridae* относится и передающийся фекально-оральным путём вирус гепатита A, хотя он входит в другой род — *Hepatovirus* (см. пар. 2.3.1.12).

Вирус краснухи из рода *Rubivirus* сем. *Togaviridae* (см. пар. 2.3.4.3), помимо основных хорошо известных клинических синдромов, способен вызывать панкреатит с последующим развитием диабета. Наблюдается прямая связь конгенитальной краснухи с развитием диабета. Вирус индуцирует аутоиммунную реакцию против β-клеток островков Лангерганса с длительным преклиническим продромом и служит пусковым механизмом развития инсулинозависимого диабета у детей. С помощью моноклональных антител (МАТ) обнаружен домен капсидного белка вируса краснухи, имеющий сходство с аналогичными структурами β-клеток. Эти данные объясняют по крайней мере один из механизмов развития диабета.

Астровирусы (см. пар.1.2.2.5.2) причастны к возникновению легко протекающей диареи у новорождённых в основном в зимне-весенний период (см. пар. 2.3.1.14).

Вспышки гастроэнтерита у детей могут вызывать коронавирусы (см. пар. 1.2.2.2.2), обычно труднодиагностируемые (см. пар. 2.3.2.6).

Изредка кишечные вирусы могут быть причиной системных заболеваний. Особенно следует упомянуть вирус гепатита Е (*Hepevirus*) (см. пар. 2.3.1.12), вирусы парентеральных гепатитов В (*Hepadnaviridae*) (пар. 2.3.2.1), С (*Flaviviridae*) (см. пар. 2.3.9.3), D (*Deltavirus*) (см. пар. 2.3.9.2), а также ТТ-вирусы (*Anellovirus*) (см. пар. 2.3.9.4), поражающие преимущественно печень (см. пар. 2.3.9). В последние годы установлено большое значение в развитии гастроэнтеритов парэховирусов (*Picornaviridae*) (см. пар. 2.3.1.5).

Ряд вирусов поражает кожные покровы (см. пар. 2.3.3) (вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, герпес-зостер, папиллома, оспа, ветрянка, корь, краснуха, многие арбовирусные инфекции), половые органы (вирусы простого герпеса 2-го типа, паротита), а при развитии виремии — системные генерализованные заболевания, часто со смертельным исходом. Вирусы Коксаки В вызывают миокардит, перикардит. Вирусы краснухи, карельской лихорадки и некоторых других арбовирусов служат причиной артритов; простого герпеса 1-го типа, аденовирусы 3, 4, 7, 8, кори, краснухи, болезни Ньюкасла, ECHO-9, -16 — конъюнктивиты и кератиты; Е70 — эпидемический геморрагический конъюнктивит.

Ряд типов аденовирусов вызывает у детей инфекционную эритему, заболевания плода, дисфункцию печени.

Гастроэнтериты у детей младшего возраста, часто протекающие с мезентериальным аденитом, связаны с аденовирусами А 12, 18, 31. Диагностируются они редко. Вспышки не имеют сезонности и возникают круглогодично. У младенцев может развиться мезентериальный лимфаденит. В кишечный тракт вирус проникает через верхние дыхательные пути или в процессе виремии. Заболевание по сравнению с ротавирусной инфекцией протекает менее остро и зачастую затягивается до 9–12 сут. Мезадениты иногда дают картину острого живота и приводят к инвагинации. Поражается главным образом тонкий кишечник.

Передающийся фекально-оральным путём парвовирус В-19 (*Parvoviridae*, *Erythrovirus*) может служить причиной инфекционной эритемы у детей, заболеваний плода с поражением печени, миокарда, неврологической симптоматикой. Особенно велико значение вирусов, входящих в сем. *Caliciviridae* род *Norovirus*. Эти вирусы, обладающие очень высокой стабильностью, служат причиной $^{2}/_{3}$ всех небактериальных гастроэнтеритов у детей старше 4 лет и взрослых. Заболевание сопровождается везикулярной экзантемой. При беременности вирус способен преодолевать плацентарный барьер и вызывать тератогенный эффект, вплоть до гибели плода.

Эпидемии гепатита Е (*Hepeviridae*, *Hepevirus*) охватывают десятки тысяч человек. Эндемичные районы в бывшем СССР сосредоточены в среднеазиатских республиках. На остальной территории встречается лишь эпизодическая заболеваемость за счёт интродуцированных случаев. Клиническое течение лёгкое, хронизации нет. Но у беременных женщин в 20% случаев развивается тяжёлая форма заболевания, протекающая с геморрагиями, гемоглобинурией, острой почечной недостаточностью и 15% смертностью.

Очень велико значение в патологии печени передающихся парентерально гепатитов В, С, D и G. Ежегодно в мире инфицируются около 50 млн человек, приблизительно 3 млн являются носителями вируса. Ежегодно погибают около 15 млн человек, из них порядка 100 тыс. — от острых молниеносных форм, ещё 500 тыс. — в течение острой инфекции, 700 тыс. — от цирроза и 300 тыс. — от карциномы. Острые формы в 5–10% случаев переходят в хроническое течение, в 50% наблюдений инфекция протекает инаппарантно.

Вирус гепатита D (*Deltavirus*) является сателлитом вируса гепатита В, который обеспечивает формирование инфекционных частиц. Около 4% носителей гепатита В инфицированы и дельтавирусом. С ним связано $^{3}/_{4}$ фульминантных форм, до 30% случаев цирроза и карциномы. Одновременное инфицирование вирусами В и D (коинфекция) обычно приводит к развитию умеренной формы болезни. Ин-

фицирование же дельтавирусом больных хроническим гепатитом В (суперинфекция) даёт тяжёлое течение с переходом в цирроз.

Вирус гепатита С, «ласковый убийца», относится к сем. *Flaviviridae* роду *Hepacivirus*. Вирус обладает большой вариабельностью всех кодируемых регионов вирусного генома. Сейчас уже известно по крайней мере 10 генотипов, подразделяющихся на 30–70 подтипов. Генотип обусловливает течение болезни, вероятность развития хронической формы заболевания, а в последующем — цирроза и карциномы. Клиническое течение острых форм легче, чем при гепатите В, инаппарантные формы составляют около 70%. Однако в 75% случаев независимо от клинической формы процесс переходит в хроническое течение с последующим развитием в 20% случаев цирроза и карциномы.

Проникновение вирусов через гематоэнцефалический барьер приводит к поражению ЦНС с тяжёлыми последствиями. К настоящему времени известны по крайней мере 85 вирусов, способных вызывать у людей поражение ЦНС (табл. 2.1.3). Эти вирусы являются РНК- и ДНК-содержащими и относятся к 27 родам 17 семейств. Клиническая картина заболевания в большинстве случаев не имеет патогномоничной симптоматики и варьирует от лёгких случаев с менингеальными знаками до тяжёлых энцефалитов с летальным исходом. Из этого вытекает важный вывод о необходимости использования при постановке этиологического диагноза комплексной лабораторной диагностики.

Проблема своевременного распознавания острой вирусной инфекции осложняется частым, а для многих инфекций — преобладающим инаппарантным течением. Это особенно опасно для плода при конгенитальном заражении краснухой, цитомегалией, вирусом герпеса. Частота краснухи у беременных достигает 20–40 случаев на 100 беременностей при эпидемическом подъеме, в межэпидемическом периоде она в 10–100 раз меньше. Заражение плода в первые 3 мес. приводит к тяжёлым порокам развития. Со стороны ЦНС при этом наблюдаются энцефалиты, менингиты, микроцефалия, психомоторные нарушения, умственная отсталость, нарушения речи, поздняя энцефалопатия, психическая неустойчивость.

Таблица 2.1.3

Вирусы, вызывающие патологию ЦНС у людей

Семейство	Род	Вирус
Arenaviridae	*Arenavirus*	Лимфоцитарного хориоменингита
Herpesviridae	*Cytomegalovirus*	Цитомегаловирус* (вирус герпеса 5-го типа)
	Rhadinovirus	Обезьяний вирус В
	Simplexvirus	Простого герпеса 1–2-го типов
	Varicellovirus	Герпес-зостер (вирус герпеса 3-го типа)
Orthomyxoviridae	*Influenzavirus A*	Гриппа А (H1N1) Гриппа А (H2N2) Гриппа А (H3N2)
Paramyxoviridae	*Morbillivirus*	Эпидемического паротита
Picornaviridae	*Cardiovirus*	Энцефаломиокардита
	Enterovirus	Полиомиелита 1–3-го типов Коксаки А 2, 4, 7, 9 и 10-го типов Коксаки В 1–6-го типов
Retroviridae	*Lentivirus*	ВИЧ-1, 2
Rhabdoviridae	*Lyssavirus*	Бешенства
Togaviridae	*Rubivirus*	Краснухи*

* При конгенитальном заражении.

В России около 1% новорождённых инфицированы цитомегаловирусом (ЦМВ). Для ЦМВ-инфекции особенно характерны инаппарантные, латентные и хронические формы. У беременных происходит реактивация этих форм за счёт физиологической иммунодепрессии. ЦМВ в 6 раз чаще, чем вирус краснухи, вызывает внутриутробную патологию. Общее число случаев заболеваний составляет не менее 30 тыс. в год. Со стороны ЦНС при внутриутробном заражении вирусной инфекцией наблюдаются микроцефалия, гидроцефалия, раннее окостенение (3% случаев), потеря слуха (11%), хориоретиниты (2%), умственная отсталость (42%), дефекты моторики (19%). Инфицирование плода приводит к его гибели или тяжёлым дефектам развития. Среди других симптомов в 6% случаев возникают поражения ЦНС — гидро- и микроцефалия. Часто нарушения выявляются на более поздних стадиях развития ребёнка: хориоретинит с атрофией зрительных нервов, глухота, нарушения речи, задержка интеллектуального развития. До 50% детей со скрытым ЦМВ-синдромом при рождении в последующем плохо успевают в учёбе.

Велика роль в поражении ЦНС представителей сем. *Picornaviridae*, и, разумеется, прежде всего полиовирусов. Высока ежегодная заболеваемость, как спорадическая, так и эпидемическая, другими энтеровирусными инфекциями. Наибольшая роль здесь принадлежит вирусам группы ECHO. Со стороны ЦНС при этой инфекции наблюдаются следующие проявления: менингиты, менингоэнцефалиты, энцефалиты [19]. По крайней мере 24 из них способны вызывать различные формы патологии ЦНС: серозный менингит, менингоэнцефалит, полиомиелитоподобные параличи, энцефалиты, изредка — синдром Гийена—Барре.

Вирусы группы Коксаки (реже — Коксаки А, чаще — Коксаки В) также служат причиной детской заболеваемости, спорадической и в виде вспышек. Клиническая картина включает в себя и синдромы со стороны ЦНС: менингит (особенно часто), изредка — полиомиелитоподобные параличи и системную инфекцию детей, в том числе менингоэнцефалит.

Существует ещё один пикорнавирус — вирус энцефаломиокардита рода *Cardiovirus*, способный вызывать поражения ЦНС, клинически проявляющиеся в виде энцефалита, менингита, миелоэнцефалита, полиомиелитоподобного заболевания. Среди здорового населения специфические АТ находят в 3% случаев, а среди больных с поражениями ЦНС — в 12%.

Вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов инфицированы 65–90% населения планеты. Проявляя выраженный нейродермотропизм, вирус часто поражает ЦНС. В 64% случаев развивается диссеминированное заболевание, а в 32% поражается ЦНС. При этом наблюдается повышенная раздражительность, вялые и спастические параличи, эпилептиформные припадки, кома. При локальных поражениях ЦНС (18% случаев) наряду с перечисленными проявлениями отмечаются тремор и летаргия. Герпесвирусный генез прослеживается в 20% случаев при менингоэнцефалитах, 10% — при энцефалитах, 0,6% — при асептических менингитах. Летальность при менингоэнцефалитах герпетической этиологии достигает 50–80%. Есть все основания считать, что герпес является причиной большинства летальных исходов при энцефалитах. Герпетическая инфекция часто осложняет беременность и послеродовой период. Неонатальный период чаще связан со вторым типом вируса. У новорождённых заболевание часто приводит к летальному исходу. Частота менингоэнцефалитов при неонатальном герпесе составляет 1–1250 на 5 тыс. родов. При первичной герпетической инфекции, возникающей обычно в первые 5 лет жизни и протекающей в большинстве случаев инаппарантно, менингит, энцефалит и менингоэнцефалит являются грозными, хотя, к счастью, и нечастыми осложнениями.

Со стороны ЦНС при внутриутробной инфекции вирусом герпес-зостер наблюдаются энцефалиты, кортикальная атрофия, эпилептиформные припадки, психомоторные нарушения, параличи с мышечной атрофией, хориоретиниты.

Изредка поражение ЦНС вызывает ещё один представитель сем. *Herpesviridae* — ВЭБ — возбудитель инфекционного мононуклеоза.

Описаны несколько десятков случаев заражения людей обезьяньим вирусом герпеса (вирус В). Клиническая картина заболевания представлена в виде трех основных форм: энцефалита, энцефаломиелита и миелита, как правило, с летальным исходом. У нескольких выживших больных наблюдались тяжелейшие остаточные явления.

Для вируса бешенства, как и для герпесвирусов, характерно центростремительное продвижение по периферическим нервам. Эта инфекция является абсолютно смертельной для человека.

ЦНС вовлекается в процесс на определённых стадиях развития ВИЧ-инфекции.

У людей заболевание лимфоцитарным хориоменингитом может протекать в виде серозного менингита и менингоэнцефалита. Появились данные о возможном тератогенном действии вируса, внутриутробное инфицирование которым установлено у детей с врождённой гидроцефалией.

Вирус кори (*Paramyxoviridae*, *Morbillivirus*) служит причиной грозного осложнения со стороны ЦНС. Коревой энцефалит возникает в 1 случае из 2 тыс. больных и, видимо, является результатом аутоиммунного процесса с ограниченным размножением вируса в нейронах. Поздним проявлением поражения ЦНС при кори служит подострый панэнцефалит.

Менингит, менингоэнцефалит и энцефалит нередко развиваются при паротитной инфекции (0,3–8,0%). У мальчиков эти осложнения возникают в 3 раза чаще, чем у девочек. В довакцинальный период до 20% случаев энцефалита у детей развивались в результате паротита. Исход в большинстве случаев благоприятный. Со стороны ЦНС наблюдаются менингиты, менингоэнцефалиты, энцефалиты и наиболее часто (до 4%) — потеря слуха.

При гриппозной инфекции возможно тяжёлое поражение ЦНС: развивается серозный менингит, менингоэнцефалит, менингоэнцефаломиелит. Во время эпидемии «испанки» в 1918–1919 гг. описаны энцефалиты с летальным исходом.

Тяжёлые природно-очаговые заболевания, характеризующиеся развитием геморрагического синдрома, вызывают вирусы ГЛПС и ККГЛ, которые широко распространены на территории России. Геморрагические лихорадки, относящиеся к особо опасным, вызывают вирусы Эбола, Марбург, Ласса, Хунин, Мачупо, а также Гуанарито и Сабиа, выделенные в 1990 г. (табл. 2.1.4). Заболевания являются высококонтагиозными и представляют реальную эпидемическую опасность в случае их завоза в Россию.

Известно более 30 арбовирусов, передающихся членистоногими переносчиками и вызывающих у людей патологию ЦНС; по крайней мере 12 из них циркулируют на территории нашей страны.

Наиболее злободневной является проблема новых и вновь возникающих, или, как их ещё называют, *emerging-reemerging-инфекций* (табл. 2.1.5) [1–3, 9–11, 16, 18, 20, 21]. Считается, что они непредсказуемы и способны вызывать чрезвычайные эпидемические ситуации, борьба с которыми на этапе их возникновения трудна или невозможна. Эти ситуации регистрируются всё чаще и чаще как за рубежом, так и в нашей стране. Например, за последние годы расшифрованы обширные, протекающие с высокой смертностью эпидемические вспышки в Юго-Восточной Азии и Австралии. Природный резервуар возбудителей-вирусов Хендра, Менангле, Нипах из сем. *Paramyxoviridae* связан с летучими мышами [6, 12, 23]. Но при определённых обстоятельствах происходит выплеск вирусной инфекции с поражением домашних животных и людей. Обширная эпидемическая вспышка среди детей в 1998 г. на Тайване, протекавшая с геморрагическим отёком лёгких, энцефалитом и 20% летальностью, была вызвана энтеровирусом 71 (Е71).

Одним из важных блоков проблемы является биотерроризм. Число жертв нападения на американский город было бы больше, чем после взрыва нейтронной бомбы. Экономический ущерб достиг бы 20 млрд долларов. Так, американские исследователи оценили последствия одного из возможных сценариев атаки биотеррористов [13]. Использование биологических агентов с криминальными целями может иметь различные сценарии. Некоторые из них,

Таблица 2.1.4

Вирусные геморрагические лихорадки

Нозологическая форма	Семейство, род	Вирус	Ареал
Лихорадка Эбола	*Filoviridae*, *Ebobavirus*	Эбола	Центральная и Западная Африка
Лихорадка Марбург	*Filoviridae*, *Marburgvirus*	Марбург	Африка
Боливийская лихорадка	*Arenaviridae*, *Arenavirus*	Мачупо	Южная Америка
Аргентинская лихорадка	*Arenaviridae*, *Arenavirus*	Хунин	Южная Америка
Венесуэльская лихорадка	*Arenaviridae*, *Arenavirus*	Гуанарито	Южная Америка
Бразильская геморрагическая лихорадка	*Arenaviridae*, *Arenavirus*	Сабиа	Южная Америка
Лихорадка долины Рифт	*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*	Лихорадки долины Рифт	Африка, Азия
Жёлтая лихорадка	*Flaviviridae*, *Flavivirus*	Жёлтой лихорадки	Африка, Южная и Центральная Америка
Кьясанурская лесная болезнь	*Flaviviridae*, *Flavivirus*	Кьясанурской лесной болезни	Азия
Геморрагическая лихорадка Алхурма	*Flaviviridae*, *Flavivirus*	Геморрагической лихорадки Алхурма	Саудовская Аравия
Лихорадка денге (у реконвалесцентов)	*Flaviviridae*, *Flavivirus*	Денге 4-го типа	Африка, Азия, Австралия, Северная и Южная Америка
Лихорадка чикунгунья	*Togaviridae*, *Alphavirus*	Чикунгунья	Африка, Азия
ГЛПС	*Bunyaviridae*, *Hantavirus*	Хантаан, Пуумала, Добрава, Сеул, Син-Номбре	Повсеместно
ККГЛ	*Bunyaviridae*, *Nairovirus*	ККГЛ	Юг европейской части РФ, Южная Европа, Африка, Средняя и Центральная Азия
ОГЛ	*Flaviviridae*, *Flavivirus*	ОГЛ	Западная Сибирь

Примечание: ГЛПС — геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; ККГЛ и ОГЛ — Крымская-Конго и омская геморрагические лихорадки соответственно.

Таблица 2.1.5

Вирусные новые и возвращающиеся (*emerging-reemerging*) инфекции

Возбудитель	Заболевание	Ареал	Даты появления
Вирус гриппа А (*Orthomyxoviridae*, *Influenzavirus A*)	Пандемический грипп	Повсеместно	Документированные пандемии известны с XVI в.; примерно по 3 пандемии в столетие
Вирус Озеро Виктория (*Filoviridae*, *Marburgvirus*)	Лихорадка Марбург	Африка	С 1967 г.
Вирус Тамды (*Bunyaviridae*)	Лихорадка Тамды	Средняя Азия, Закавказье	С 1971 г.
Вирус Заир (*Filoviridae*, *Ebolavirus*)	Лихорадка Эбола	Африка	С 1976 г.
Вирус Хантаан (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*)	Геморрагический нефрозонефрит	Повсеместно	С 1977 г.
Вирус Сырдарьи (*Picornaviridae*, *Cardiovirus*)	Лихорадка Сырдарьи	Средняя Азия	С 1979 г.

Продолжение табл. ↳

Окончание табл. 2.1.5

Возбудитель	Заболевание	Ареал	Даты появления
Вирус Иссык-Куль (*Bunyaviridae*)	Иссык-кульская лихорадка	Средняя Азия	С 1979 г.
Вирусы Инко, Тягиня, зайца-беляка, Хатанга (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*)	Калифорнийский энцефалит	Северная Евразия, Северная Америка	С 1979 г. (в бывшем СССР)
Вирус Т-клеточного лейкоза человека 1-го типа (*Retroviridae*, *Lentivirus*)	Т-клеточный лейкоз-лимфома взрослых	Повсеместно	С 1980 г.
Вирус Т-клеточного лейкоза человека 2-го типа (*Retroviridae*, *Lentivirus*)	Т-клеточный лейкоз-лимфома взрослых	Повсеместно	С 1982 г.
Вирус карельской лихорадки (*Togaviridae*, *Alphavirus*)	Карельская лихорадка	Фенноскандия	С 1982 г.
Вирус иммунодефицита человека 1-го типа (*Retroviridae*, *Lentivirus*)	Синдром приобретенного иммунодефицита	Повсеместно	С 1982 г.
Вирус иммунодефицита человека 2-го типа (*Retroviridae*, *Lentivirus*)	Синдром приобретенного иммунодефицита	Повсеместно	С 1985 г.
Человеческий герпес 6-го типа (*Herpesviridae*, *Roseolovirus*)	Неврологические расстройства	Повсеместно	С 1988 г.
Вирус Рестон (*Filoviridae*, *Ebolavirus*)	Лихорадка Эбола	Юго-Восточная Азия	С 1989 г.
Вирус гепатита С (*Flaviviridae*, *Hepacivirus*)	Гепатит	Повсеместно	С 1989 г.
Вирус Гуанарито (*Arenaviridae*, *Arenavirus*)	Венесуэльская геморрагическая лихорадка	Южная Америка	С 1991 г.
Вирус Син-Номбре (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*)	Лёгочный синдром с высокой летальностью	Северная Америка	С 1993 г.
Вирус Сабиа (*Arenaviridae*, *Arenavirus*)	Бразильская геморрагическая лихорадка	Южная Америка	С 1994 г.
Вирус Хендра (*Paramyxoviridae*, *Henipavirus*)	Энцефалит	Австралия	С 1994 г.
Вирус Нипах (*Paramyxoviridae*, *Henipavirus*)	Энцефалит	Юго-Восточная Азия	С 1998 г.
Вирус Западного Нила (*Flaviviridae*, *Flavivirus*)	Лихорадка Западного Нила; эпидемия с 10% летальностью	Юг европейской части России, страны Средиземноморского и Черноморского бассейнов, Северная и Центральная Америка	С 1999 г.
Бокавирусы (*Parvoviridae*, *Bocavirus*)	Бронхиолит, астма (у детей)	Повсеместно	С 2001 г.
Метапневмовирусы (*Paramyxoviridae*, *Metapneumovirus*)	Бронхиолит, энцефалит (у детей)	Повсеместно	С 2001 г.
Коронавирус ТОРС человека (*Coronaviridae*, *Coronavirus*)	ТОРС	Юго-Восточная Азия	С 2003 г.
Высокопатогенный вирус гриппа А (H5N1)	Панзоотия; летальность среди людей выше 60%	Евразия, Африка, Австралия	С 2003 г.
Пандемический вирус гриппа А (H1N1) pdm09	Пандемия	Повсеместно	С 2009 г.
Коронавирус человека NL63 (*Coronaviridae*, *Coronavirus*)	Бронхиолит (у детей)	Повсеместно	С 2004 г.

с точки зрения террористов, достаточно просты, дёшевы и эффективны.

В ряде случаев антропогенные источники эпидемических ситуаций могут быть случайными. Например, интродукция на американский континент из Азии эффективного переносчика многих тяжёлых инфекций комара *Aedes albopictus* с японскими автомобилями, на колёсах которых комары откладывают яйца. Характер других ситуаций зависит от квалификации «сценаристов». В случае их высокой квалификации анализ ситуации может быть очень сложным или даже невозможным. В других случаях сценарий может иметь логические и методические ошибки, что даст возможность поставить правильный диагноз.

Поэтому с самого начала возникновения emerging-reemerging-ситуации необходимо прежде всего выяснить путь заражения, используя эпидемиологические и клинические данные: респираторный, алиментарный или трансмиссивный. Как можно быстрее следует изолировать этиологический агент, ПЦР-продукт и АТ класса М. Так, с помощью ЭМ на ранней стадии изучения классифицируют вирус до уровня семейства. После предварительной классификации определяют возможность появления этого агента на данной территории, в данном сезоне, среди данного контингента населения, с данными клиническими синдромами. Позднее геном вируса должен быть секвенирован для сравнения с базой данных по известным штаммам. Это принципиальная схема анализа.

Наиболее опасными могут быть новые пандемические вирусы гриппа А. Они возникнут, как и все известные пандемические вирусы, в результате реассортации генов вирусов гриппа человека, птиц и свиней. Панзоотия вируса А (H5N1), возникшая в 2003 г., принесла огромный экономический ущерб, в том числе и в России, и создала реальную угрозу возникновения пандемии [2, 3].

Возникший на границе Мексики и США реассортант вирусов человека, птиц и свиней вызвал очередную пандемию с 60% летальностью от первичной вирусной пневмонии, возникающей главным образом за счёт формирования мутантов с изменённой рецепторной специфичностью [5].

Следует упомянуть и резкое обострение эпидемической ситуации по лихорадке Западного Нила на юге европейской части России, в странах Средиземноморского и Черноморского бассейнов и на американском континенте, возникшее в конце 90-х годов прошлого столетия [4, 15].

Такого рода чрезвычайные эпидемические ситуации непременно будут возникать, казалось бы, при загадочных обстоятельствах и в будущем. Это диктует необходимость воссоздания эффективно работавшей до развала СССР системы эколого-вирусологического мониторинга. Нельзя согласиться с тем, что emerging-reemerging-инфекции считаются непрогнозируемыми, а их последствия — непредсказуемыми. Если много и хорошо работать, то при правильной организации исследований эпидемии можно предсказывать, а их последствия — существенно уменьшать. Также очевидно, что обсуждаемая проблема имеет глобальное значение и нуждается в международном сотрудничестве.

Литература

1. *Львов Д.К.* Значение вновь возникающих инфекций и биобезопасности // Вопр. вирусол. — 2002. — № 5. — С. 4–7.
2. *Львов Д.К.* Популяционные взаимодействия в биологической системе: вирус гриппа А — дикие и домашние животные — человек; причины и последствия проникновения на территорию России высокопатогенного вируса гриппа A/H5N1 // ЖМЭИ. — 2006. — № 3. — С. 96–100.
3. *Львов Д.К., Забережный А.Д., Алипер Т.И.* Вирусы гриппа: события и прогнозы // Природа. — 2006. — № 6. — С. 3–13.
4. *Львов Д.К., Ковтунов А.И., Яшкулов К.Б. и др.* Особенности циркуляции вируса Западного Нила (Flaviviridae, Flavivirus) и некоторых других арбовирусов в экосистемах дельты Волги, Волго-Ахтубинской поймы и сопредельных природных ландшафтах (2000–2002) // Вопр. вирусол. — 2004. — № 3. — С. 45–51.
5. *Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Бовин Н.В. и др.* Корреляция между рецепторной специфичностью штаммов пандемического вируса гриппа А (H1N1) pdm09, изолированных в 2009–2011 гг., структурой рецепторсвязывающего сайта и вероятностью развития летальной первичной вирусной

пневмонии // Вопр. вирусол. — 2012. — Т. 57. — № 1. — С. 14–20.
6. *Arden K.E., Nissen M.D., Sloots T.P. et al.* New coronavirus, HCoV-NL63, associated with severe lower respiratory tract disease in Australia // J. Med. Viral. — 2005. — V. 75. — P. 455–462.
7. *Chua K.B., Goh K.J., Wong K.T. et al.* Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia // Lancet. — 1999. — V 354. — P. 1257–1259.
8. *Drosten C., Gunther S., Preiser W. et al.* Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome // New Engl. J. Med. — 2003. — V. 348. — P. 19667–1978.
9. *Emerging* infections / Eds. J. Lederberger, R. Shope, S.O. Oaks. — Washington: National Academic Press, 1992. — 294 p.
10. *Emerging viruses* / Ed. S.S. Morse. — New York–Oxford: Oxford Univ. Press, 1993. — 317 p.
11. *Fauci A.S., Touchette N.A., Folkers G.K.* Emerging infectious diseases: a 10-years perspective from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 4. — P. 519–525.
12. *Halpin K., Young P.L., Field H.E. et al.* Isolation of Hendra virus from pteropid bats: a natural reservoir of Hendra virus // J. Gen. Virol. — 2000. — V. 81. — P. 1927–1932.
13. *Kaufmann A.F., Meltzer M.I., Schmid G.P.* The economic impact of a bioterrorist attack: are prevention and postattack intervention programs justifiable? // Emerg. Infect. Dis. — 1997. — V. 3. — № 2. — P. 83–94.
14. *Ksiazek T.G., Erdman D., Goldsmith C. et al.* A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome // New Engl. J. Med. — 2003. — V. 348. — P. 1953–1966.
15. *Lvov D.K., Butenko A.M., Gromashevsky V.L. et al.* West Nile and other emerging-reemerging viruses in Russia // In: Emerging Biological Threat. — NATO science series. — IOS press, 2005. — P. 33–42.
16. *Ma X., Endo R., Ishiguro N. et al.* Detection of human bocavirus in Japanese children with lower respiratory tract infection // J. Clin. Microbiol. — 2006. — V. 44. — P. 1132–1134.
17. *Peiris J.S.M., Lai S.T., Poon L.L.M. et al.* Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome // Lancet. — 2003. — V. 34. — P. 1319–1325.
18. *Schiedgen O., Glatzel T., Geikowsri T. et al.* Human Metapneumovirus RNA in encephalitis patients // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 3. — P. 467–470.
19. *Stanway G., Brown F., Christian P. et al.* Picornaviridae // In: Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / Eds. C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff et al. — Elsevier Academic Press, 2005. — P. 757–778.
20. *Stanway G., Joki-Korpela P., Hypia T.* Human Parechoviruses — biology and clinical significance // Rev. Med. Viral. — 2000. — V. 10. — P. 57–69.
21. *Van den Hoogen B.G., de Jong J.C., Groen J. et al.* A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease // Natl. Med. — 2001. — V. 7. — P. 719–724.
22. *Viral* infections of humans / Ed. A.S. Evans. — 3rd ed. — London: Plenum Med. Book Co, 1989. — 829 p.
23. *Wang L.F., Yu M., Hansson E. et al.* The exceptionally large genome of Hendravirus: support for creation of a new genus within the family Paramyxoviridae // J. Viral. — 2000. — V. 74. — P. 9972–9979.

2.1.2. Противовирусный иммунитет (*Носик Н.Н., Косякова Н.П.*)

В процессе эволюции сформировалась система защиты организма от внедрения чужеродных и патогенных агентов, состоящая из органов и тканей, и названная *иммунной системой*. Главными задачами этой системы является уничтожение проникших в организм инородного агента или клеток организма, приобретших признаки чужого. К основным звеньям этой системы относятся иммунокомпетентные клетки: Т- и В-лимфоциты, моноциты, макрофаги, полиморфно-ядерные лейкоциты, ЕК-клетки, дендритные клетки и др. Координация функционирования различных звеньев иммунной системы осуществляется с помощью цитокинов — пептидов, продуцируемых клетками и являющихся средством коммуникации между ними.

Иммунитет — это единый процесс взаимодействия клеточных, гуморальных и других общефизиологических реакций организма на чужеродный, в том числе вирусный, агент. Следует иметь в виду, что клеточные и гуморальные факторы иммунитета, условно изолированные из их сложных и многогранных связей и взаимоотношений, характеризуют лишь отдельные стороны явления, но не весь иммунный процесс в целом, который ещё очень во многом пока остаётся неизвестным.

Различают неспецифический (естественный, врождённый) и специфический (адаптивный, приобретенный) иммунитет. Условно в естест-

венном иммунитете можно выделить гуморальный и клеточный компоненты.

Защита организма является результатом совместного действия многих звеньев неспецифического и специфического иммунитета [11].

В настоящем разделе рассматривается противовирусный иммунитет [4, 6, 31], поэтому по вопросам иммунитета в целом мы рекомендуем обратиться к многочисленным учебникам и пособиям, посвящённым этим проблемам [1, 9, 11].

Неспецифический (врождённый, естественный) противовирусный иммунитет. Главной задачей неспецифического иммунитета является быстрое реагирование на внедрение чужеродного патогенного агента.

Звенья неспецифического иммунитета

1. Макрофаги (а также моноциты, полиморфно-ядерные лейкоциты-гранулоциты) играют самостоятельную роль в противовирусном иммунитете: они имеют определённое значение в фагоцитозе вирусов, и особенно комплексов вирусных антигенов со специфическими АТ. Помимо этого, макрофаги вовлечены в кооперацию с Т-клетками (в частности, посредством секретируемого ими интерлейкина 1 — ИЛ-1), обеспечивающими специфический адаптивный иммунитет. При этом макрофаги, наряду с дендритными клетками, образуют группу антигенпрезентирующих клеток (АПК).

2. Дендритные клетки (ДК) — это популяция клеток, которые, как и макрофаги, обладают способностью презентировать антиген Т- и В-лимфоцитам. Незрелые ДК — это многоядерные подвижные клетки, больше всего их содержится в коже и эпителии (клетки Лангерганса), которые, после того как захватывают вирус и расщепляют его до пептидов, начинают синтезировать интерферон α (ИФН-α) и перемещаются в лимфоузлы, где оседают и становятся неподвижными АПК. ДК посредством ИФН-α повышают продукцию ИФН-γ и усиливают цитотоксические функции NK-клеток [15, 27, 30].

3. Система ИФН состоит из двух классов ИФН. В *первый класс* входят ИФН-α («лейкоцитарный» по старой терминологии, около 20 подтипов) и ИФН-β (или «фибробластный», 1-й подтип). Во *второй класс* входит ИФН-γ (иммунный ИФН). Система ИФН является «первой линией обороны» при внедрении вируса и активируется в считанные минуты и часы. ИФН, будучи цитокинами, являются частью цитокиновой сети, и выделение их в отдельную систему обусловлено их ролью в защите от вирусов. Гены ИФН класса 1 имеются в геноме всех клеток (в 9-й хромосоме) и, как и гены других цитокинов, активируются лишь при поступлении соответствующего сигнала (например, вируса).

ИФН обладают паракринным действием, т.е. влияют не на свою клетку, а на соседние клетки.

ИФН-α представляет собой мономерный негликозилированный белок длиной 165–166 а.о. Этот цитокин обладает иммуномодулирующим, противовирусным, антимикробным, противоопухолевым, антипролиферативным эффектом. ИНФ-α стимулирует врождённый иммунный ответ и координирует процессы врождённого иммунитета с последующим адаптивным иммунным ответом.

ИФН-β — гликозилированный белок, продуцируемый фибробластами, имеет 30% гомологию с ИФН-α и взаимодействует с теми же рецепторами, что и ИФН-α. Функционально сходен с ИФН-α, но действует местно.

ИФН-γ представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 21 кДа. Продуцентами ИФН-γ являются активированные Th1-лимфоциты, макрофаги и естественные киллеры. Ген ИФН-γ имеется в иммунокомпетентных клетках ($CD4^+$, $CD8^+$) и локализуется в 12-й хромосоме. ИФН-γ играет существенную роль в иммунных процессах, в частности в развитии клеточного иммунитета. Под влиянием ИФН-γ Т-хелперы приобретают способность синтезировать, кроме ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-12 и ряд других цитокинов, потенцирующих клеточный иммунитет (подкласс Th1 Т-хелперов). ИФН-γ повышает способность макрофагов фагоцитировать вирусы.

Основные направления биологической активности ИФН-γ: активирует моноциты и макрофаги (продукция цитокинов, кислородный метаболизм, экспрессия адгезивных молекул),

NK-клетки (цитотоксичность), пролиферацию и дифференцировку цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL); стимулирует созревание стволовых клеток — предшественников моноцитов; подавляет опухолевый рост, размножение вирусов в клетках, пролиферацию, продукцию и секрецию цитокинов Th2-зависимыми лимфоцитами (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и др.), пролиферацию В-лимфоцитов и синтез IgE, пролиферацию соматических клеток, секрецию IgG1, IgG3, эффект воздействия ИЛ-3, ИЛ-4 и ФНО-α в отношении костно-мозговых клеток; включает синтез IgA В-лимфоцитами [6, 17]. Если ИФН 1-го класса (-α и -β) принимают непосредственное участие в защите от вирусов, то ИФН-γ в иммунной системе занимает, так сказать, более высокое иерархическое положение, влияя на процессы клеточного иммунитета, как неспецифического, так и специфического. Поэтому он и получил название «иммунный ИФН». Кроме того, оба класса ИФН повышают уровень экспрессии антигенов MHC-I, принимающих участие в презентации захваченного вирусного пептида на поверхности инфицированной клетки, делая её тем самым узнаваемой для $CD8^+$ CTL (табл. 2.1.6).

Для ИФН на поверхности клетки имеются два типа рецепторов. Большинство из них гетеродимеры, состоящие их трёх фрагментов — внеклеточного (распознающего), трансмембранного и внутриклеточного (сигнального). Рецепторы связываются только с видоспецифическими молекулами ИФН. Сигнал, образующийся при связывании ИФН с распознающей частью рецептора, через сигнальный фрагмент (домен) поступает в ядро клетки с помощью внутриклеточных сигнальных молекул (JAK, STAT), где и происходит активация генов различных белков. Весь этот процесс занимает не более 1 мин [28].

4. Важным звеном в системе неспецифического иммунитета являются $CD4^+$-Т-хелперы. Их подклассы Th1 и Th2 различаются набором продуцируемых цитокинов, определяющих клеточную или гуморальную направленность иммунных процессов. Под воздействием ИФН-γ неспециализированные Т-лимфоциты (Th0) превращаются в подкласс Th1 и приобретают способность продуцировать ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-12, которые усиливают клеточный иммунитет.

Если недифференцированные Т-хелперы встречаются с ИЛ-4, то они приобретают способность синтезировать набор цитокинов, принимающих участие в процессах гуморального иммунитета (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и др.) — т.н. Th2.

Есть ещё и третий тип Т-хелперов — Th17, которые были открыты в 2005 г. и названы так из-за продукции этим типом Т-хелперов ИЛ-17. Т-хелперы Th17 характеризуются экспрессией ИЛ-17 (ИЛ-17A, ИЛ-17F), а также ИЛ-6, ФНО-α и ИЛ-22. ИЛ-17, вернее, даже семейство ИЛ-17 (ИЛ-17A, ИЛ-17B, ИЛ-17D, ИЛ-17E), относящийся к провоспалительным цитокинам, так же, как и ИЛ-4, влияет на спо-

Таблица 2.1.6

Интерфероны

Интерферон		Клетки-продуценты	Свойства
класс	тип		
I	ИФН-α	В-лимфоциты, NK-клетки, моноциты, макрофаги, ДК 2-го типа (с маркёрами $CD4^+$ и $CD11^+$)	Противовирусная активность; усиление экспрессии MHC-I; стимуляция иммунной цитотоксичности, регулирует пролиферацию и дифференцировку соматических клеток и т.д. (более 20 различных биологических эффектов)
	ИФН-β	Фибробласты, эпителиальные клетки, макрофаги	Противовирусная активность; усиление экспрессии антигенов MHC-I; стимуляция иммунной цитотоксичности
II	ИФН-γ	Т-лимфоциты, NK-клетки, макрофаги	Дифференцировка Th0 → Th1; усиление процессов клеточного иммунитета, усиление экспрессии антигенов MHC-I, II; индукция экспрессии MHC *de novo*, стимулирование иммунной цитотоксичности, противовирусная активность

собность Т-хелперов продуцировать комплекс цитокинов [16, 24].

Основная функция регуляторных $CD3^+$-Т-лимфоцитов, или Т-регуляторных клеток (Treg), известных ранее как Т-супрессоры, — контролировать функцию эффекторных клеток: Т-хелперов и CTL. Осуществляется это с помощью транскрипционного фактора Foxp3, который регулирует транскрипцию генов [12, 22].

5. NK-клетки ($CD3^+$-Т-лимфоциты) — особая субпопуляция лимфоцитов, у которых отсутствуют антигенспецифические поверхностные рецепторы и нет маркёров, характерных для Т- и В-клеток. NK-клетки обладают способностью узнавать и лизировать вирусинфицированные и некоторые опухолевые клетки. Главной особенностью NK-клеток является их способность действовать «без промедления» в качестве эффекторных клеток и ограничивать распространение вирусной инфекции на ранних этапах. Механизм цитотоксического действия NK-клеток связан с их способностью распознавать «свои» и «чужие» клетки («свои» — при наличии MHC и «чужие», если MHC презентирует вирусный пептид или общее число молекул MHC слишком мало, как, например, у опухолевых клеток). При распознавании «чужака» в NK-клетке активируется синтез цитокина ломфотоксина, белки которого относятся к классу перфоринов. После связывания лимфотоксина с рецептором клетки-мишени через канал перфорина в клетку поступают белки, ферменты, гранзимы, приводящие клетку-мишень к гибели.

NK-клетки также продуцируют цитокины, принимающие участие в иммунных процессах (ИФН-γ, хемокины и др.).

6. Цитокины, регулирующие иммунологический ответ, — белковые молекулы, продуцируемые клетками, в том числе и иммунокомпетентными клетками, обладают широким спектром активности, которую осуществляют через соответствующие клеточные рецепторы. По эффекту действия они являются медиаторами, по спектру действия — плейотропны, по характеру действия — могут быть антагонистичными или синергидными по отношению друг к другу. Могут действовать как местно, так и системно. Общим для всех цитокинов, при всём их многообразии, является то, что все они пептиды. Действуют они через специализированные рецепторы на поверхности клетки, не являются антигенспецифичными и могут обладать как аутокринными, так и паракринными функциями. Гены цитокинов относятся к т.н. «молчащим» генам, т.е. продукты этих генов синтезируются только после их активации [4].

Наиболее важными с точки зрения участия в иммунных процессах является *группа ИФН и ряд цитокинов, относящихся к лимфокинам, монокинам и хемокинам.*

Профиль цитокинов определяется в известной мере двумя субпопуляциями $CD4^+$-Т-лимфоцитов-хелперов — Th1 и Th2, — образование которых происходит из т.н. Th0-лимфоцитов.

Цитокины, продуцируемые Th1, — ИФН-γ, ИЛ-{2, 12} — усиливают клеточный иммунитет, при котором клетки с $CD8^+$-рецепторами играют важную роль в борьбе с инфекцией; ингибируют гуморальный иммунитет, в результате чего оказывают защитный эффект при инфекционных агентах, которые инактивируются в основном благодаря реакциям клеточного иммунитета.

Цитокины, продуцируемые Th2, — ИЛ-{4, 5, 6, 10, 13} — усиливают гуморальный иммунитет, т.е. они больше связаны с участием АТ, и ингибируют клеточный иммунитет, в результате чего оказывают защитный эффект при патогенных агентах, удаляемых с помощью реакций гуморального иммунитета.

Лимфокины: ИЛ-2 — стимуляция и дифференциация Т-лимфоцитов и NK-клеток; ИЛ-4 — дифференцировка Th0 → Th2, дифференцировка В-клеток; ИЛ-10 — подавление активность макрофагов и продукция противовоспалительных цитокинов. ИЛ-10 является единственным из известных цитокинов, ингибирующим активность других цитокинов и тем самым регулирующим мидиаторную активность цитокинов. Несколько особняком стоит относящийся к этой группе цитокин лимфотоксин, который обладает эффекторной активностью. По своей структуре он относится к порфиринам, т.е. белкам цилиндрической или воронкообразной формы с каналом внутри.

Монокины: в этой многочисленной группе цитокинов, продуцируемых моноцитами, в процессах иммунитета активно участвуют ИЛ-{1, 12, 15}.

ИЛ-1, существующий в двух формах (α и β) и эволюционно наиболее древний, обладает чрезвычайно широким спектром провоспалительной, метаболической, физиологической, гемопоэтической и иммунологической активности. Хотя две формы ИЛ-1 являются продуктами разных генов, они взаимодействуют с общим рецептором и имеют сходные биологические свойства. Установлено, что ИЛ-1 представляет собой глобулу, N- и С-концевые последовательности которой находятся в пространственной близости. Именно эти концевые участки молекулы формируют центр, взаимодействующий с соответствующим рецептором.

Основным источником продукции ИЛ-1 являются фагоцитирующие мононуклеары различной тканевой локализации: макрофаги и моноциты периферической крови и перитонеального экссудата, купферовские клетки печени, клетки Лангерганса в эпидермисе, клетки микроглии нервной ткани. Одно из наиболее существенных свойств ИЛ-1 — это стимуляция пролиферации антиген-чувствительных Т-лимфоцитов. Механизм его действия заключается в индукции синтеза ИЛ-2 и ИЛ-4, ростовых факторов, секретируемых Т-хелперами. Кроме того, ИЛ-1 усиливает экспрессию рецепторов к ИЛ-2 и ИЛ-4, что создаёт условия для аутокринной регуляции пролиферации Т-хелперов. Наибольшая стимулирующая активность ИЛ-1 связана с теми Т-хелперами, которые продуцируют ИЛ-4 (Th2).

Основными клетками-мишенями ИЛ-12 являются естественные киллеры и Т-лимфоциты. Цитокин активирует дифференцировку Т-лимфоцитов, повышает их цитотоксическую активность, усиливает пролиферацию NK-клеток и Т-лимфоцитов и продукцию других цитокинов. Главный эффект — индукция синтеза ИФН-γ. Синтезированный при этом ИФН начинает стимулировать индукцию синтеза ИЛ-12 макрофагами.

ИЛ-15 функционально сходен с ИЛ-2 и даже может конкурировать с ним за рецепторы. Индуцирует пролиферацию NK-клеток, в задачу которых входит уничтожение вирус инфицированных клеток.

Хемокины — класс провоспалительных цитокинов, активирующих нейтрофилы и моноциты и привлекающих их в очаг воспаления. Различают два класса хемокинов: α- и β-хемокины. Первые имеют в своей молекуле два цистеиновых а.о., разделенных произвольной аминокислотой (С-Х-С). Представителями этого класса являются ИЛ-8, GRO{α, β, γ}, IP-10. Эти хемокины преимущественно инициируют хемотаксис нейтрофилов, а β-хемокины, в молекуле которых два цистеиновых остатка расположены рядом (С-С), являются сильными хемоатрактантами для моноцитов и лимфоцитов. К этой группе хемокинов относятся RANTES, MIP-1, MCP-{1, 2, 3, 4} и др.

В последнее время выделяют ещё две группы хемокинов: γ- и *cxxxc*-хемокины. Молекулы группы γ-хемокинов имеют в своём составе один цистеиновый а.о. Представителем этой группы является лимфотактин. Этот хемокин служит специфичным фактором для Т-лимфоцитов и NK-клеток, он не оказывает влияния на макрофаги и нейтрофилы. Группа *cxxxc*-хемокинов содержит молекулы, в которых два цистеиновых а.о. разделены тремя произвольными а.о. К этой группе относится фракталкин, который проявляет специфичность в отношении Т- и NK-клеток. Этот хемокин регулирует миграцию клеток и их адгезию.

В 1980–1990-х годах была выявлена тесная связь между хемокинами, хемокиновыми рецепторами и ВИЧ-инфекцией. Оказалось, что рецептор CXCR4, описанный в 1996 г., является необходимым корецептором для проникновения Х4-вариантов ВИЧ-1 в клетки. В его отсутствие ВИЧ-1 может связаться с клеткой через рецептор CD4, но процесса слияния не происходит. Тогда же пятью независимыми группами был идентифицирован β-хемокиновый рецептор (СС-класса) CKR-5 (позже переименованный в CCR5) как основной корецептор для NSI-фенотипа ВИЧ. Оболочечные гликопротеины gp120 и gp41 ВИЧ-1 связываются с поверхностью клетки благодаря своему высокому сродству к CD4, основному вирус-

ному рецептору. Последующее взаимодействие с соответствующим хемокиновым рецептором CCR5 или CXCR4 запускает конформационные изменения, приводящие к слиянию вирусной оболочки и клеточной мембраны [34].

Участие звеньев иммунной системы в борьбе с вирусами и вирусной инфекцией. Противовирусный иммунитет имеет ряд особенностей, обусловленных необходимостью защитить организм от внутриклеточного паразитизма, и не просто от внутриклеточного, а паразитизма на генетическом уровне. Это достигается двумя путями: уничтожением инфицированных вирусом клеток и/или нарушением репликации вируса в клетке.

В первом случае цитокины ИЛ-1α и ИФН-γ активируют NK-клетки и другие CTL, которые, определив инфицированную клетку как чужеродную, с помощью лимфотоксина вводят в неё растворимые белки (протеолитические и липолитические ферменты), приводящие инфицированную клетку к гибели.

Во втором случае активируются молекулярные механизмы, в частности ИФН, которые, взаимодействуя со своим рецептором, передают сигнал ядру клетки. Продукция инфицированными клетками ИФН-1 является ключевым звеном в процессах противовирусного иммунитета. ИФН-1 стимулирует экспрессию ИФН-стимулированного гена 15 (ISG-15). Продукт этого гена — убиквитинподобный белок, как было показано недавно, является важным средством борьбы со многими вирусами [25], в частности вирусом гриппа А (WSN/33) и В (Lee/40), а также ВПГ-1, гаммагерпесвирусом мышей [29]. Включаются гены, кодирующие белки, которые ингибируют репликацию вируса. Таким образом, ИФН блокируют синтез вируса в клетке [8, 9].

Клеточные и молекулярные механизмы, в работе которых участвуют цитокины, как часть цитокиновой сети действуют согласованно благодаря координации через соответствующие клеточные рецепторы.

Синтезированные и секретированные ИФН-{α, β} связываются со своим клеточным рецептором, что приводит к активации цитоплазматических киназ JAK1 и TYK2 и в итоге к индукции антивирусных генов (MxA, PKR, OAS, ADAR, PML, p56, I). [33]. Продукты ИФН-стимулированных генов ингибируют репликацию вируса с помощью различных механизмов, включая связывание с вирусным нуклеокапсидом, ингибирование трансляции, деградацию РНК, индукцию апоптоза.

Таким образом, индуцируется «противовирусное состояние», которое характеризуется как подавлением вирусной репликации, так и клеточной пролиферации, а также усилением способности NK-клеток лизировать инфицированные вирусом клетки.

Молекулярные механизмы запуска иммунных процессов. Исследованиями последних 10–15 лет были открыты и описаны молекулярные механизмы, с помощью которых включается первая линия обороны врождённой системы иммунитета. Трудно было себе представить, что на все возможные патогены в организме существуют соответствующие рецепторы, активирующие гены цитокинов системы иммунитета. Оказалось, что имеющиеся рецепторы узнают структуры или кластеры структур, которых в организме нет, а следовательно, они чужие и могут быть опасными. Широкий круг патогенов (вирусы, бактерии, грибы) экспрессируют набор кластер-специфичных, резистентных к мутациям молекул, которые были названы PAMP (от англ. pathogen-associated molecular pattern — патогенассоциированные молекулярные образы). Эти структуры могут представлять собой белки, углеводы, липиды, нуклеиновые кислоты и располагаться как внутри, так и снаружи. Вот к таким структурам имеются соответствующие рецепторы — PPR (от англ. pattern recognition receptors — образ-распознающие рецепторы) [14, 32].

PRR принадлежат различным белковым семействам и отличаются от антигенных рецепторов неклональным характером экспрессии [19]. Различают несколько групп этих рецепторов: внеклеточные секретируемые, мембранные и трансмембранные. Центральным элементом многоуровневой системы распознавания PAMP считаются трансмембранные TLR.

К настоящему времени известны до 12 видов TLR, отличающихся структурно и функцио-

нально. TLR не вступают в непосредственные взаимоотношения с PAMP, являясь молекулярными структурами, которые только передают сигнал возбуждения компонентам внутриклеточных сигнальных путей [7]. Они имеют внеклеточную трансмембранную и внутриклеточную (гомологичную внутриклеточному домену ИЛ-1) части [18, 24]. Проведение активационного сигнала, индуцированного этими рецепторами, происходит с участием нескольких вспомогательных молекул: CD11/CD18, CD14, MD2, ЛСБ и др. [25]. Эти рецепторы экспрессированы на моноцитах, макрофагах, нейтрофилах, ДК, NK-клетках и в меньшей степени на эозинофилах, Т- и В-лимфоцитах. Имеется взаимосвязь между Toll-рецепторами и системой ИФН. Пять типов Toll-рецепторов участвуют в индукции биосинтеза трёх основных классов ИФН [8].

Специфический гуморальный противовирусный иммунитет и АТ. Доказана ведущая роль гуморального звена иммунного ответа, обусловленного АТ, наряду с Т-клеточными факторами иммунитета, в противовирусной защите. Гуморальные АТ представляют собой не что иное, как иммуноглобулиновые антигенсвязывающие рецепторы В-лимфоцитов. В основе специфичности АТ лежат соответствие, взаимная комплементарность активного центра АТ пространственной конфигурации антигенной детерминанты.

Различают тимусзависимые и тимуснезависимые антигены.

В-клеточный ответ на тимуснезависимые антигены начинается с того, что АПК транспортируют вирус для прямой индукции В-лимфоцитов. Последние избирательно распознают и взаимодействуют с чужеродным антигеном, после чего начинают активно пролиферировать с образованием клонов идентичных клеток с дальнейшей дифференцировкой в АТ-продуцирующие плазматические клетки, секретирующие специфические гуморальные АТ.

Большинство вирусных антигенов являются тимусзависимыми, а это означает, что В-клеточный иммунный ответ на такие антигены нуждаются в помощи медиаторов, продуцируемых Th2. В этом случае АПК сначала презентируют антигенные детерминанты, ассоциированные с MHC-II, Т-лимфоцитам-хелперам, которые уже активируют В-клетки.

Несмотря на существование тимуснезависимого ($CD4^-/CD8^-$)-АТ-ответа, в частности в отношении антигенов вируса гриппа А, есть основания полагать, однако, что тимусзависимый АТ-ответ наиболее эффективен.

Мономер молекулы Ig состоит из 2 идентичных тяжёлых и 2 лёгких цепей, соединённых в определённую структуру дисульфидными связями. Каждая цепь содержит вариабельные и константные области.

Ввиду различий в константных областях тяжёлых цепей иммуноглобулины подразделяются на 5 классов: M, G, A, E и D, значение которых в противовирусном иммунитете неодинаково. Наибольшую роль играют IgG, IgM и IgA.

Молекула IgG имеет 2 антигенсвязывающих (активных) центра, образованных гипервариабельными участками тяжёлой и лёгкой цепей. При расщеплении папаином возникают уникальный антигенсвязывающий Fab-фрагмент, расположенный в вариабельной области молекулы, и функционально-активный Fc-фрагмент, локализованный в константной области, участвующий во взаимодействии АТ с комплементом, Fc-рецепторами различных клеток и др.

Молекула IgM имеет пентамерную структуру и 10 активных центров.

Антитела класса M возникают в результате первичной реакции организма на антиген. Они появляются первыми на ранних стадиях инфекции. Полагают, что они эффективны в виролизисе и агглютинации вируса. IgM синтезируются без помощи $CD4^+$-Т-клеток, но секретируемые этими клетками цитокины необходимы, как правило, для переключения с IgM на синтез АТ класса G.

IgG образуются в более поздние сроки, чем IgM. Они составляют 70–80% иммуноглобулинов сыворотки крови.

Различают системный и локальный IgG-ответ. Гуморальные IgG играют важную роль в протективном иммунитете при острых и хронических инфекциях, они участвуют в элими-

нации вирусов, в контролировании репликации вирусов и защите от реинфекции [20, 21, 14]. АТ класса G особенно эффективны в нейтрализации вирусов. Известно также, что различные подклассы IgG обладают неодинаковой нейтрализующей активностью. Вируснейтрализующая активность коррелировала, в частности, с IgG1 и IgG3 анти-ЦМВ АТ. Очень существенно, что IgG могут проникать через плаценту от матери к плоду и обеспечивать трансплацентарный иммунитет.

Секреторные IgA наряду с IgG определяют локальный иммунитет. Поступая из сыворотки или синтезируясь в слизистых оболочках, они важны для формирования местного иммунитета при вирусных инфекциях респираторного, кишечного, генитального трактов. Полагают, что сывороточные АТ и CTL являются основными факторами, от которых зависят исход инфекционного процесса и выздоровление организма, тогда как перекрестно-реагирующие секреторные IgA имеют существенное превентивное значение. Они предупреждают возникновение инфекций, вызываемых разными вирусными вариантами.

Антитела действуют как на свободный внеклеточный вирус путём его нейтрализации, виролизиса, агглютинирующего, опсонизирующего эффектов и др., так и на внутриклеточный вирус, участвуя в разрушении инфицированных клеток-мишеней с помощью эффекторных клеток или комплемента.

Нейтрализация внеклеточного вируса АТ в основном осуществляется согласно следующим механизмам: а) путём ингибирования репликации вируса за счёт утраты им способности адсорбироваться на чувствительных клетках и проникать в них (АТ или АТ + комплемент); б) посредством виролизиса (деструкции вируса), когда АТ действуют в комплексе с факторами комплемента и/или эффекторными клетками; в) путём образования иммунных комплексов антиген + АТ, которые поглощаются макрофагами и подвергаются фагоцитозу.

Нейтрализующая активность АТ зависит от их аффинности и авидности. Аффинность — это степень сродства АТ и антигена, выражающаяся константой равновесия и определяющая прочность их взаимодействия под влиянием межмолекулярных нековалентных связей. Авидность АТ характеризует прочность связи антигена с двумя или более активными центрами иммуноглобулина.

На ранних стадиях инфекции образуются менее авидные АТ, легкодиссоциирующие из комплексов с вирусом [37]. Вторичный иммунный ответ развивается быстрее и проявляется более эффективно, нежели первичная реакция на антиген. Это объясняется тем, что в организме сохраняются В-клетки памяти, стимулирующие синтез высокоаффинных АТ (IgM и IgG).

Доказано защитное действие вируснейтрализующих IgG АТ при многих вирусных инфекциях [23]. Установлена прямая зависимость между титрами специфических АТ в крови переболевших или вакцинированных лиц и резистентностью к вирусным инфекциям.

Антитела могут обусловливать лизис вирусинфицированных клеток: а) вызывая активацию системы комплемента, когда комплексы АТ + антиген + комплемент присоединяются к С3-рецепторам инфицированных клеток (АТ-опосредованная комплементзависимая цитотоксичность); б) участвуя в реакции АТ-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. В последнем случае АТ, будучи связаны своим специфическим F(ab)-фрагментом с вирусным антигеном на поверхности инфицированной клетки, свободным Fc-фрагментом взаимодействуют с Fc-рецепторами эффекторных клеток: моноцитов, макрофагов, NK-клеток, полиморфно-ядерных лейкоцитов или лимфоцитов, которые и осуществляют цитолиз клеток-мишеней [35].

Установлено *in vitro* и *in vivo* (на животных моделях и людях) значение АТ-зависимой клеточной цитотоксичности в защите от ВПГ-инфекции, гриппозной, ВИЧ-инфекции и др. [34].

Ответ, обусловленный АТ, иммунологически высокоспецифичен, отдельные клоны В-клеток чрезвычайно тонко распознают различные антигенные детерминанты в составе вирусных белков-антигенов.

Если рецептор Т-лимфоцитов распознаёт всю сложную молекулу белка в целом, несу-

щую несколько различных детерминант, то антигенсвязывающий иммуноглобулиновый рецептор В-клеток имеет более узкую специфику и распознаёт единичные детерминанты.

Гуморальный ответ организма формируется по отношению к определённым типам вирусов, к отдельным белкам и антигенным детерминантам вирусных белков. Но наряду с этим также имеет место индукция перекрестно-реагирующих АТ, возникающих на общие антигены гетерологичных вирусов, что немаловажно для предупреждения инфекций, обусловленных разными вирусными вариантами, в том числе при вакцинации.

Высокая специфичность АТ не всегда, к сожалению, совпадает с их эффективностью.

Неодинакова защитная роль АТ и Т-лимфоцитов при различных вирусных инфекциях, что прежде всего зависит от природы и свойств самого возбудителя и механизмов патогенеза инфекционного процесса [19].

Взаимоотношения отдельных звеньев иммунитета при острых инфекциях отличаются от таковых при хронических и латентных вирусных инфекциях.

В частности, показано, что $CD8^+$-CTL не нуждаются в помощи $CD4^+$-Т-клеток для элиминации вируса лимфоцитарного хориоменингита в острой фазе инфекции, и, напротив, $CD4^+$-N-хелперы существенно влияют на благоприятный исход хронической инфекции.

$CD8^+$-CTL являются основными эффекторными клетками, вовлечёнными в процессы специфического иммунитета. Они распознают вирусинфицированные клетки, презентирующие на своей поверхности короткие вирусные пептиды, которые после деградации вирусного белка ферментами клетки связываются антигенами MHC-I и с помощью 2β-микроглобулина доставляются на поверхность клетки. Распознавание инфицированной клетки $CD8^+$-Т-лимфоцитами отличается от распознавания $CD4^+$-Т-лимфоцитами по ряду параметров, где требуются: 1) наличие вирусного антигена в клетке; 2) связь с активностью антигенов MHC-I, которые экспрессируются почти на всех соматических клетках, в то время как $CD4^+$-Т-клетки привязаны к антигенам MHC-II, присутствующим в ограниченном виде клеток. Узнавание CTL антигенпрезентирующих клеток обычно ведёт к их гибели [26].

Стратегии ухода вирусов от иммунного надзора. Иммунная система не всегда обеспечивает надёжную противовирусную защиту. Это объясняется тем, что многие вирусы имеют в своём арсенале средства, которые позволяют им более или менее успешно преодолевать иммунную защиту организма. Причём вирусы используют различные стратегии ухода от иммунного надзора. Например, вирусы гриппа, ВЭБ, ВИЧ, HBV, HCV обходят иммунный контроль со стороны организма хозяина за счёт генерации мутантных вариантов, что приводит к нарушению презентации вирусных антигенов MHC-I и позволяет этим вирусам избежать распознавания CTL.

ВИЧ и герпесвирусы (ЦМВ, ВЭБ и HHV8) непосредственно поражают лимфоидные клетки. Инфицирование вирусами лимфоцитов угнетает активность CTL и способствует становлению персистентной инфекции и латенции. При латентной герпесвирусной инфекции экспрессируется лишь минимальное число вирусоспецифических белковых продуктов, на которые могут быть направлены защитные факторы. В результате этого иммунные реакции оказываются не в состоянии полностью ликвидировать инфекцию, и вирус длительно персистирует в организме, не вызывая деструкции клеток [13].

Некоторые вирусы имеют гены, сходные с генами клетки хозяина, что составляет феномен вирусной мимикрии. Установлено, что эти гены кодируют белки, используемые вирусом для противодействия иммунным реакциям организма. Генетическое картирование их и установление гомологичных последовательностей с клеточными генами позволили считать, что они были захвачены вирусами в процессе эволюции и модифицированы в пользу вируса. Это могут быть гены цитокинов, их рецепторов, ростовых факторов, белков MHC-I и др. Многие из них очень похожи на соответствующие клеточные гены, другие с незначительной долей гомологии тем не менее имеют функциональное сходство. Функционирование таких генов может вести к ингибированию синтеза или процессинга клеточных белков, важных

для иммунитета (цитокины, антигены МСН-I); блокированию связывания антивирусных цитокинов с клеточными рецепторами; блокированию передачи внутриклеточных сигналов, что оказывает влияние на природу иммунного ответа (Th1 или Th2) [5].

Особый интерес в этом отношении представляют герпесвирусы ВЭБ, HHV8, ЦМВ. Так, ВЭБ кодирует белок, аналогичный клеточному ИЛ-10, который является негативным регулятором ИЛ-12, усиливающего продукцию ИФН-γ и оказывающего сильное влияние на развитие Th1- и Th2-подобных цитокинпродуцирующих клеток. Этот ген (BCRF1) имеет 84% гомологии с человеческим ИЛ-10 и его продукт получил название vIL-10. Синтез этого цитокина снижает синтез ИФН-γ, усиливает пролиферацию В-клеток и продукцию АТ. В результате этого вирусу удаётся избежать противовирусное действие ИФН-γ. Кроме того, vIL-10 усиливает репликацию вируса, стимулирует рост В-клеток и их трансформацию.

Некоторые вирусы имеют гены, кодирующие растворимые рецепторы, гомологичные клеточным цитокиновым рецепторам, что позволяет им связывать клеточные цитокины и снижать их эффект на репликацию вируса. При этом вирусные цитокиновые рецепторы способны связаться с молекулой цитокина хозяина до того, как они достигнут инфицированной клетки.

Вирусный гомолог рецептора ИФН-γ был обнаружен у ряда поксвирусов и у гаммагерпесвирусов. Связывание ИФН-γ благодаря ингибированию противовирусного и иммуномодулирующего действия этого цитокина способствует репликации вируса и позволяет вирусу избежать воздействия иммунной системы.

Презентация вирусного антигена белками MHC-I также может быть нарушена вирусными гомологами. Известны 2 вирусных белка, интерферирующих с этим процессом: белок ICP47 ВПГ, который интерферирует с функцией TAP, и аденовирусный E3-gp19K, препятствующий связыванию β_2-микроглобулина с молекулами MHC-I в эндоплазматическом ретикулуме и тем самым нарушающий их перемещение к поверхности клетки.

ЦМВ имеет ген ML18, гомологичный MHC-I, который связывается с β_2-микроглобулином, субъединицей молекулы MHC-I, необходимой для транспорта вирусных антигенов к клеточной поверхности, таким образом делая их неузнаваемыми для цитотоксических клеток. Другой ранний белок вируса цитомегалии, US11, вызывает деградацию MHC и препятствует презентации вирусных пептидов. Гаммагерпесвирус человека HHV8 имеет латентные белки (LANA, FLIP, vcyclin и др.), необходимые для становления латенции, а также иммуномодулирующие белки — вирусные гомологи. Одни из таких белков — MIR{1, 2} — ингибируют эффективную экспрессию молекул MHC-I, что приводит к нарушению процессинга и презентации вирусных антигенов, необходимых для эффективного клеточно-опосредованного иммунитета. Другие белки — хемокины CCL{1, 2, 3} — вызывают переориентацию иммунного ответа в пользу Th2-звена, т.е. несколько менее эффективного гуморального ответа по сравнению с клеточным [15].

На основании вышесказанного следует признать, что защитные факторы иммунитета не вполне совершенны, так как не всегда могут элиминировать некоторые «хитрые» вирусы из организма хозяина. Несмотря на сильный иммунологический контроль литической фазы инфекции, гаммагерпесвирусы всё-таки устанавливают латенцию. Защитные реакции организма при этом вполне достаточны, чтобы эффективно контролировать репликацию вирусов, предупреждать их реактивацию и развитие тяжёлых клинических форм инфекции. В последнее время в опытах по экспериментальной вакцинации на модели мышиного гаммагерпесвируса HV68 была показана ведущая роль $CD4^+$- и $CD8^+$-Т-клеток не только в контроле продуктивной, но и в предупреждении латентной инфекции.

Новые подходы к вакцинации с помощью литических и латентных Т-клеточных и нейтрализующих эпитопов вирусных белков и соответствующих ДНК-вакцин открывают хорошие перспективы для усиления или компенсации недостаточной функции иммунной системы в защите против многих вирусных инфекций [36].

Вакцинация — это введение в организм вакцины с целью заставить организм выработать специфический иммунитет к тем виру-

сам, к которым приготовлена вакцина. *Вакцина* — специальный профилактический препарат, содержащий убитых или ослабленных возбудителей инфекционных заболеваний или их токсины и предназначенный для создания специфического иммунитета. В состав вакцин входят микроорганизмы либо целиком (ослабленные или убитые), либо лишь отдельные их компоненты. Вакцины не способны вызвать заболевание и служат только моделью мишени, для которой иммунная система создаёт специфические АТ.

Вакцины могут быть «живые» или «убитые». «Живая» вакцина — это когда используются ослабленные вирусы или вирусы с изменёнными свойствами, которые не способны вызвать заболевание у человека, но стимулирующие иммунный ответ (например, «живая» вакцина Сэбина против полиомиелита, вакцины против кори, краснухи, эпидемического паротита и гриппа). «Убитые» (инактивированные) вакцины — это когда используется убитый вирус (вакцина Солка против полиомиелита, гриппа, КЭ, бешенства и др.).

Чтобы уменьшить при вакцинации количество вводимого чужеродного белка, на который также вырабатываются АТ, и усилить иммунные свойства организма, стали разрабатывать вакцины, содержащие лишь фрагменты вируса (расщеплённые и субъединичные вакцины).

С началом бурного развития молекулярной биологии, генетики и методов генной инженерии появился новый класс вакцин — генно-инженерные вакцины, в которых используются рекомбинантные, т.е. искусственно полученные, белки или фрагменты белков вирусов, синтезированные в клетках лабораторных штаммов бактерий, вирусов, дрожжей. Например, таким методом получена вакцина против вирусного гепатита В.

На сегодняшний день вакцинация — основное средство борьбы с вирусными инфекциями, особенно с эпидемическими. Для прерывания распространения инфекции необходимо создать иммунную прослойку населения, достаточную для предотвращения распространения эпидемии, которая достигается вакцинацией (табл. 2.1.7). Для оценки эффективности вакцинации и состояния коллективного иммунитета проводится серологический мониторинг (табл. 2.1.8).

Таблица 2.1.7

Защитные и максимальные титры АТ у привитых людей

Инфекция	Титры АТ после вакцинации		Метод индикации АТ
	защитный	максимальные	
Корь	1:10	≥ 1:80	РНГА
	1:4	≥ 1:64	РТГА
Паротит	1:10	≥ 1:80	РТГА
Гепатит В	0,01МЕ/мл	≥ 10 МЕ/мл	ИФА
Клещевой энцефалит	1:20	≥ 1:60	РТГА
Грипп А	1:40	≥ 1:1260	РТГА

Примечание: ИФА — иммуноферментный анализ; РНГА — реакция непрямой гемагглютинации; РТГА — реакция торможения гемагглютинации.

Таблица 2.1.8

Оценка коллективного иммунитета

Инфекция	Методы определения АТ	Контингент	Допустимая доля (%) вакцинированных с уровнем АТ ниже защитного
Корь	ИФА	Дети	≤ 10
Краснуха	ИФА	Дети	≤ 20
Паротит эпидемический	ИФА	Дети, вакцинированные однократно	≤ 15
	ИФА	Дети, вакцинированные двукратно	≤ 10
Полиомиелит	РН	Дети	≤ 20 к каждому штамму

Примечание: АТ — антитела; ИФА — иммуноферментный анализ; РН — реакция (биологической) нейтрализации.

Иммуномодуляторы — лекарственные средства, обладающие иммунотропной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы

(эффективную иммунную защиту). Классификация иммуномодуляторов по происхождению, разработанная в ГНЦ «Институт иммунологии», делит их на три группы: эндогенные, экзогенные и синтетические [10]. Есть ещё группа иммуномодуляторов, в которую входят и первые, и вторые, и третьи, — это индукторы ИФН.

Наибольшее применение в лечении вирусных инфекций находят иммуномодуляторы из группы эндогенных, а именно, из группы цитокинов. Ниже приведены данные по иммуномодуляторам, которые используются для лечения вирусных заболеваний.

1. ИФН-α

1.1. Реальдирон — рекомбинантный ИФН-α2b («СикорБиотех», Литва).

1.2. Реаферон-ЕС — рекомбинантный ИФН-α2b, но в отличие от Реальдирона вместо белка содержит полиглюкан (ЗАО «Вектор-Медика», Россия).

1.3. Интрон А — рекомбинантный ИФН-α2b («Шеринг-Плау», США).

1.4. Роферон А — рекомбинантный ИФН-α2a («Хоффманн-Ля Рош», Швейцария).

1.5. Виферон — ИФН-α2b и антиоксиданты (витамин Е и аскорбиновая кислота) (ООО «Ферон», Россия); выпускается в форме ректальных свечей в четырёх дозировках (по 150 000, 500 000, 1 млн и 3 млн МЕ в свече, а также в форме мази, содержащей 200 000 МЕ/г).

1.6. Пегилированный ИФН-α2a (Пегасис®) — конъюгат ПЭГ (со степенью замещения одного моля полимера одним молем протеина) с ИФН-α2a, который производится биосинтетическим методом по технологии рекомбинантной ДНК и является производным продуктом клонированного гена человеческого лейкоцитарного ИФН, введённого и экспрессирующегося в клетках *E. coli* («Хоффманн-Ля Рош», Швейцария).

1.7. Гриппферон — новая лекарственная форма ИФН-α2b, предназначенного для использования в виде капель в нос («Фирн-М», Россия).

1.8. Кипферон — комбинированный препарат, содержащий рекомбинантный ИФН-α2b, АТ против хламидий и комплекс человеческих IgM, IgA, IgG («Альфарм», Россия).

2. ИФН-β

2.1. Авонекс — ИФН-β1a, получаемый с помощью технологии рекомбинантной ДНК на клетках яичника китайского хомяка со встроенным геномом человеческого ИФН-β; он представляет собой гликозилированный полипептид, содержащий 166 а.о. (22,5 кДа), которые соответствуют естественному человеческому ИФН-β («Биоген Айдек», Франция).

2.2. Ребиф — рекомбинантный человеческий ИФН, полученный методом генной инженерии с использованием культуры клеток яичника китайского хомячка («Мерк Серано», США).

2.3. Бетаферон — рекомбинантный ИФН-β1b («Берингер Ингельхайм Фарма», Германия).

3. ИФН-γ

3.1. Ингарон — рекомбинантный ИНФ-γ (НПП «Фармаклон», Россия).

4. Интерлейкины

4.1. Лейкинферон — комплекс цитокинов 1-й фазы иммунного ответа в их естественном соотношении, который получают *in vitro* при индукции лейкомассы здоровых доноров вакцинным штаммом ВБН: ИЛ-{1, 6, 8}, MIF, ФНО, комплекс ИФН.

4.2. Суперлимфр — комплекс естественных цитокинов, продуцируемых *in vitro* при обработке МПК свиней ФГА: ИЛ-{1, 2, 6, 8}, ФНО, MIF, трансформирующий фактор роста.

4.3. Ронколейкин (ООО «Биотех», Россия), Пролейкин, Альдеслейкин («Евроцетус Итали», Италия), Кайрон («С.п.А.», Нидерланды), Хирон (Нидерланды) — ИЛ-2.

4.4. Беталейкин — ИЛ-1β.

5. АТ против ИФН

5.1. Анаферон — АТ к ИФН-γ в релиз-активной форме.

5.2. Эргоферон — АТ к ИФН-γ, CD4 и гистамину (НПФ «Материа Медика Холдинг»).

6. Индукторы ИФН

6.1. Полудан — синтетический комплекс полиаденилиловой и полиуридиловой кислот («Верофарм», Россия).

6.2. Амиксин — низкомолекулярный комплекс из класса флюоренонов (тилорон) — дигидрохлорид 2,7-бис-[2(диэтиламино)этокси] флуорен-9-она («Фармстандарт», Россия).

6.3. Ларифан — дцРНК фага f2 («Ларифанс Лтд.», Латвия).

6.4. Ридостин — дцРНК из плазмиды киллерных штаммов дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* [3].

6.5. Циклоферон — акридаконы — меглумина-акридонацетат (ООО «НТФФ "ПОЛИСАН"»).

6.6. Неовир — акридаконы — производное карбоксиметилакридона.

6.7. Кагоцел — натриевая соль сополимера (1→4)-6-0-карбоксиметил-β-D-глюкозы,(1→4)-β-D-глюкозы и (21→24)-2,3,14,15,21,24,29,32-октагидрокси-23-(карбоксиметоксиметил)-7,10-диметил-4,13-ди(2-пропил)-19,22,26,30,31-пентаоксагептацикло [23.3.2.2 16.20.05.28.08.27.09.18.012.17] дотриаконта-1,3,5(28),6,8(27),9(18),10,12(17),13,15-декаена; вызывает образование в организме т.н. «позднего ИФН», являющегося смесью ИФН-{α, β}, обладающих высокой противовирусной активностью (ООО «Ниармедик Плюс», Россия).

6.8. Алпизарин — препарат растительного происхождения: 2-C-B-D(глюкопиранозид)-1,3,6,7-тетраоксиксантон, выделяемый из листьев манго (*Mangifera indica*) («ВИЛАР», Россия).

7. Нуклеиновые кислоты

7.1. Деринат — ДНК из молок осетровых рыб («Техномедсервис», Россия).

7.2. Ферровир — комплекс ДНК из молок осетровых рыб с ионами железа (ЗАО «Фармацевтическое предприятие "Техномедсервис"»).

Литература

1. *Кульберг А.Я.* Регуляция иммунного ответа. — М.: Медицина, 1986. — 223 с.
2. *Ершов Ф.И., Киселёв О.И.* Интерфероны и их индукторы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 655 с.
3. *Ершов Ф.И., Нестерова Г.Ф. Носик Н.Н. и др.* Штамм дрожжей Saccharomyces cerevisiae ЦМПМ-у-301 —интерфероногена // Авторское свидетельство № 10334405 от 08.04.1983.
4. *Носик Н.Н.* Цитокины при вирусных инфекциях // Вопр. вирусол. — 2000. — № 1. — С. 4–9.
5. *Носик Н.Н.* Противовирусный иммунитет и вирусная мимикрия // В сб.: Совр. пробл. инф. патол. человека. — Минск, 2008. — С. 299–302.
6. *Рабсон А., Ройт А., Делвз П.* Основы медицинской вирусологии. — М.: Мир, 2006.
7. *Симбирцев А.С.* Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета // Иммунология. — 2005. — № 6. — С. 368–376.
8. *Титов Л.П.* Введение в иммунологию. Молекулы иммунной системы. — М.: Медицина, 1998. — С. 32–35.
9. *Хаитов Р., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г.* Иммунология: Учебник для студентов вузов. — 2-е изд., доп. — М., 2002. — 638 с.
10. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.* Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизмы действия. — М.: Фармарус принт, 2005. — 28 с.
11. *Ярилин А.А.* Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — 608 с.
12. *Ярилин А.А., Донецкая А.Д.* Естественные регуляторные Т-клетки и фактор FOXP3 // Иммунология. — 2006. — Т. 27. — № 3. — С. 176–184.
13. *Alkami A., Koszinowski U.H.* Viral mechanisms of immune evasion // Immunology Today. — 2000. — V. 21. — № 9. — P. 447–455.
14. *Akira S., Takeda K.* Toll-receptor signaling // Nat. Rev. Immunol. — 2004. — № 4. — P. 499–511.
15. *Barchet W., Cella M., Colonna M.* Plasmacytoid dendritic cells — virus experts of immunity // Semin. Immunol. — 2005. — V. 17. — № 4. — P. 253–261.
16. *Bettelli E., Korn T., Kuchroo V.K.* Th17: the third member of the effector T cell trilogy // Curr. Opin. Immunol. — 2007. — V. 19. — № 6. — P. 652–657.
17. *Biron C.A.* Interferons alpha and beta as immune regulators—a new look // Immunity. — 2001. — V. 14. — P. 661–664.
18. *Boehme K.W., Compton T.* Innate sensing of viruses by toll-like receptors // J. Virol. — 2004. — V. 78. — P. 7867–7873.
19. *Borst P.* Mechanisms of antigenic variation: an overview // In: Antigenic variation / Ed. A. Craig. — Acad. Press, 2003. — P. 1–16.
20. *Braaten D.C., Sparks-Thissen R.L., Kreher S. et al.* An optimized CD8+-T-cell response controls productive and latent gammaherpesvirus infection // J. Virol. — 2005. — V. 79. — № 4. — P. 2573–2583.
21. *Brown D.M., Roman E., Swain S.L.* $CD4^+$-T-cell responses to influenza infection // Semin. Immunol. — 2004. — V. 16. — № 3. — P. 171–177.
22. *Castellino F., Germain R.N.* Cooperation between CD4+- and CD8+-T-cells: when, where, and how // Annu. Rev. Immunol. — 2006. — V. 24. — P. 519–540.
23. *Cooper N.R., Nemerow G.R.* The role of antibody and complement in the control of viral infections // Invest. Dermatol. — 1984. — V. 83. — P. 121–127.
24. *Harrington L.E., Hatton R.D., Mangan P.R. et al.* Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages // Nat. Immunol. — 2005. — V. 6. — № 11. — P. 1123–1132.
25. *Jeon Y.J., Yoo H.M., Chung C.H.* ISG15 and immune diseases // Biochem. Biophys. Acta. — 2010. — V. 1802. — № 5. — P. 485–496.

26. *Kiburz D., Speiser D.E., Battegay M. et al.* Lysis of infected cells in vivo by antiviral cytolytic T cells demonstrated by release of cell internal viral proteins // Europ. J. Immunol. — 1993. — V. 23. –№ 7. — P. 1540–1555.
27. *Kanzler H., Soumelis V., Gilliet M.* Dendritic cells lineage, plasticity and cross-regulation // Nature medicine. — 2001. — V. 2. — № 7. — P. 585–589.
28. *Le Bon A., Schiavoni G., D'Agostino G. et al.* Type I interferons potently enhance humoral immunity and can promote isotype switching by stimulating dendritic cells in vivo // Immunity. — 2001. — V. 14. — P. 461–470.
29. *Lenschow D.J., Lai C., Frias-Staheli N. et al.* IFN-stimulated gene 15 functions as a critical antiviral molecule against influenza, herpes, and Sindbis viruses // PNAS. — 2007. — V. 104. — № 4. — P. 1371–1376.
30. *Liu Y.-J., Kanzler H., Soumelis V. et al.* Dendritic cells lineage, plasticity and cross-regulation // Nature medicine. — 2001. — V. 2. — № 7. — P. 585–589.
31. *Oh J.* Immunology of viral infections // Int. Ophthalmol. Clin. — 1985. — V. 2592. — P. 107–116.
32. *Sabroe I., Read R.C., Whyte M.K. et al.* Toll-like receptors in health and disease: complex questions remain // J. Immunol. — 2003. — V. 171. — P. 1630–1635.
33. *Yang K., Puel A., Zhang S. et al.* Human TLR-7-, -8-, and-9-Mediated induction of IFN-a/b and — l is IRAK-4 dependent and redundant for protective immunity to viruses // Immunity. — 2005. — V. 23. — P. 465–478.
34. *Walker B.D., Plata F.* Cytotoxic T lymphocytes against HIV // AIDS. — 1990. — V. 4. — № 3. — P. 177–184.
35. *Wodarz D., Janssen V.A.* The role of T cell help for anti-viral CTL responses // J. Theor. Biol. — 2001. — V. 211. — № 4. — P. 419–432.
36. *Woodland D.L., Usherwood E.J., Liu L. et al.* Vaccination against murine gamma-herpesvirus infection // Viral Immunol. — 2001. — V. 14. — № 3. — P. 217–226.
37. *Zinkernagel R.M., LaMarre A., Ciurea A. et al.* Neutralizing antiviral antibody responses // Adv. Immunol. — 2001. — V. 79. — P. 1–53.

2.1.3. Химиотерапия вирусных инфекций

(*Галегов Г.А., Андронова В.Л., Колобухина Л.В., Львов Н.Д.*)

Колоссальный ущерб, который наносят вирусные инфекции человечеству, по своей значимости, безусловно, сравним с такими глобальными формами патологии, как сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. Разработке противовирусных лекарственных средств, и в первую очередь специфических (этиотропных химиотерапевтических), в промышленно развитых странах уделяется пристальное внимание вот уже более 50 лет. Несмотря на сравнительно небольшое количество специфических противовирусных препаратов, ввод в практику нового противовирусного лекарства является большим и важным событием, фактором наступления науки на вирусные инфекции человека. Совершенно очевидно, что в борьбе с вирусными инфекциями этиотропные лекарственные средства, каждое из которых действует на определённый этап репродукции вирусов, наряду с вакцинами, ИФН и его индукторами, играют очень важную роль. На сегодня, как мы указывали, медицина располагает сравнительно небольшим кругом высокоспецифичных противовирусных лекарств (химиопрепаратов), получивших международное признание. Это особенно наглядно проявляется при сравнении с этиотропными лекарственными средствами антибактериальной направленности. Такое состояние определяется, во-первых, особенностями репродукции вирусов — их облигатным внутриклеточным паразитизмом, и поэтому, во-вторых, необычайно сложным наукоемким процессом создания высокоэффективного противовирусного лекарства, обладающего безопасностью для организма человека.

Вместе с тем современные достижения в области химиотерапии вирусных инфекций совершенно очевидны в системе борьбы с вирусными инфекциями человека. Такие возможности из пятилетия в пятилетие постоянно возрастают.

Опыт показывает, что специфическое противовирусное лекарственное средство, применяемое в медицинской практике и получившее международное признание, обязательно отвечает двум требованиям.

Во-первых, оно действует только на определённый этап репродукции вируса, этот эффект должен иметь строго избирательный характер. Повреждение того или иного этапа репродукции вируса не должно затрагивать процесс жиз-

недеятельности клеток, органов и целостного организма, теоретически не обладать побочными действиями. Например, первичное повреждение синтеза вирусных нуклеиновых кислот должно быть строго избирательным и не сопровождаться ингибированием синтеза собственно клеточных нуклеиновых кислот. Безопасность и переносимость лекарства определяется таким свойством противовирусного вещества.

Во-вторых, соединение с такими уникальными свойствами должно обладать оптимальной биодоступностью, фармакокинетическими свойствами в ходе его применения с медицинскими целями. Его концентрация в крови и даже в клеточных системах и органах, поражённых той или иной вирусной инфекцией, должна достоверно превышать ту концентрацию препарата, которая обеспечивает выраженный противовирусный эффект в опытах *in vitro*. И такая концентрация должна поддерживаться постоянно в организме пациента в процессе всего курса применения препарата. Оптимальная концентрация противовирусного лекарства очень важна для предотвращения развития явления лекарственной устойчивости, обусловленного формированием мутантной вирусной популяции, резистентной к изучаемому препарату. Поэтому важно в процессе как доклинического, так и клинического исследования препарата сформировать оптимальную схему его применения.

Современная стратегия создания противовирусных лекарственных средств базируется на получении препаратов, высокоизбирательно подавляющих активность вирусоспецифических ферментов. Лекарственные препараты именно такой направленности были созданы и продолжают разрабатываться для лечения и гриппозной инфекции, и герпесвирусной инфекции, ВИЧ/СПИДа, и вирусных гепатитов. Этот *процесс определяется нижеследующими этапами*:

1) получение вирусоспецифического фермента в виде рекомбинантного белка;
2) получение такого белка в кристаллическом виде;
3) использование рентгеноструктурного анализа для установления трёхмерной структуры белка в кристаллической форме;
4) локализация активного центра фермента и установление его геометрии;
5) химический синтез соединений, которые в соответствии с расчётами входят в структуру активного центра фермента и таким образом парализуют его функцию.

Именно на реализации такой стратегии были созданы высокоспецифичные препараты, о которых будет идти речь в этой главе.

И ещё одно важное положение. Создание противовирусного лекарства непосредственно зависит от объективности методов оценки противовирусного действия, всё более возрастающих достижений молекулярной вирусологии и неограниченных возможностей органической химии. Именно на такой основе как в международной практике, так и в нашей стране в различные годы формировался системный подход в лечении заболеваний, имеющих вирусную этиологию (Покровский В.И., Малеев В.В., Жданов В.М., Злыдников Д.Н., Крылов В.Ф., Малышев Н.А., Чешик С.Г., Шахгильдян И.В., Львов Д.К., Ершов Ф.И., Покровский В.В., Вотяков В.И., Галегов Г.А., Малиновская В.В., Индулен М.К., Лидак М.Ю., Киселёв О.И.).

Лекарственная терапия гриппа и ОРЗ. В настоящее время и предстоящем обозримом периоде лекарственная терапия гриппа как самого массового инфекционного заболевания ограничивается сравнительно небольшим числом специфических лекарственных препаратов. Наибольшую значимость и распространение получили лекарства, являющиеся ингибиторами нейраминидазы вирусов гриппа А и В. Естественно, это препараты раннего противогриппозного действия, так как именно с функцией вирусной нейраминидазы связаны инициаторные механизмы гриппозной А- и В-инфекции — фиксация вируса на клеточной поверхности и последующее проникновение вируса гриппа в восприимчивую клетку, процесс интернализации вируса. Препараты с такой противогриппозной направленностью обоснованно получили рекомендацию ВОЗ, заслужив международную известность и признание. Таковыми являются осельтамивир (тамифлю) (рис. 2.1.1), занамивир (реленза), а также внедряемый в медицинскую практику перанавир. Осельтамивир

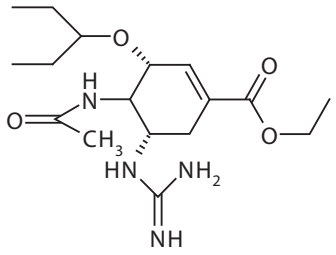


Рис. 2.1.1. Озельтамивир (тамифлю)

при пероральном применении и занамивир при аэрозольно-ингаляционном применении должны употребляться в самом начале заболевания. При таких условиях их терапевтическая эффективность возрастает. Терапевтический эффект выражается в достоверном (в днях) снижении тяжести течения гриппа, сокращении периода лихорадочных реакций, снижении выраженности катаральных явлений, в сокращении периода интоксикации, снижении репродукции вируса гриппа на основании его детекции в носовом отделяемом и в смывах [24, 25, 35].

Английские вирусологи в отдельных случаях, анализируя клинический материал, обнаружили явление лекарственной устойчивости, например, к осельтамивиру. На молекулярном уровне было установлено, что резистентность к осельтамивиру определяется аминокислотной заменой в позиции H274Y. В этом случае изолируются именно вирусы гриппа A (H1N1) pdm09 и A (H5N1) с высоким уровнем резистентности к осельтамивиру, с более чем в 50 раз сниженной чувствительностью по сравнению с вирусом дикого типа. Вместе с тем, с одной стороны, аминокислотная замена H274Y отсутствует в нейраминидазе вирусов гриппа A (H5N1) и A (H1N1) pdm09 у пациентов, получавших занамивир. Это очень важные результаты, указывающие на целесообразность перехода к терапии занамивиром в случае формирования резистентности к осельтамивиру. С другой стороны, аминокислотная замена Q136K определяет резистентность вирусов гриппа A (H1N1) pdm09 и A (H5N1) к занамивиру. Однако в этом случае сохраняется чувствительность этих вирусов к осельтамивиру. Такая взаимозаменяемость двух активных антигриппозных лекарств может обеспечить надёжность системы лечения гриппозной инфекции человека. В НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского осуществляются систематические исследования по определению чувствительности вновь выделенных изолятов вируса гриппа A (H3N2), A (H5N1), A (H1N1) к ремантадину, осельтамивиру и занамивиру на фенотипическом уровне и по определению мутаций в геноме вируса гриппа, определяющим резистентность к этим лекарственным препаратам (Львов Д.К., Прилипов А.Г., Бурцева Е.И.).

Выдающуюся роль в специфическом лечении гриппа на протяжении более 20 лет играли производные адамантана — амантадин и ремантадин. Последний широко применялся и пока ещё применяется в нашей стране, являясь яркой разработкой отечественных химиков, вирусологов и инфекционистов, в том числе сотрудников НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского. Их специфичность антигриппозного действия определяется нарушением функцией белка M2 вируса гриппа A, формирующего в клеточной мембране вирусоспецифические ионные (протонные) каналы. Однако значимость этих двух лекарственных препаратов значительно снизилась. Более того, вирус гриппа A (H1N1) pdm09 оказался вообще резистентным к этим препаратам. Это объясняется молекулярным механизмом — наличием аминокислотных замен в белке M2 вируса гриппа A, и главная замена — S31N, а также A30V и V27A [19, 33].

Группа отечественных химиотерапевтов и вирусологов разработала противовирусный синтетический препарат арбидол, который применяется на территории Российской Федерации, некоторых странах ближнего зарубежья. Показана противовирусная активность арбидола в отношении вирусов гриппа A и B, включая сезонные и высокопатогенные подтипы A(H1N1)pdm09 и A(H5N1), в отношении ряда других возбудителей ОРВИ (аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирус и др.) [1, 2, 4, 5]. Для арбидола показана высокая активность и в отношении ремантадин- и осельтамивир-резистентных штаммов, что позволяет рассматривать его как эффективный препарат для лечения гриппа, вызванного

такими штаммами [6]. По механизму противовирусного действия арбидол относится к ингибиторам слияния (фузии). Мишенью действия препарата является поверхностный белок вируса гриппа гемагглютинин. Арбидол взаимодействует с гемагглютинином вируса гриппа, увеличивая его стабильность к конформационным изменениям, индуцированным низким pH, и как следствие ингибирует процесс слияния оболочки вируса с мембранами эндосом, т.е. проникновение вируса внутрь клеток [3, 15, 17, 23, 28, 30, 34].

Арбидол обладает, кроме того, и иммуномодулирующими свойствами [16]. В проведённых клинических исследованиях арбидола показано, что применение препарата для лечения гриппа и ОРВИ приводит к сокращению продолжительности заболевания в среднем на 1,7–2,7 дня, уменьшению тяжести и продолжительности основных симптомов и снижению риска развития вторичных бактериальных осложнений [14, 18].

Отечественные специалисты разработали и ввели в медицинскую практику противогриппозный препарат ингавирин. Это низкомолекулярный псевдопептид, являющийся аналогом природного пептидоамина. Наряду с противогриппозным действием препарат обладает противовоспалительным и регуляторным действием в отношении иммунного и цитокинного статусов. Препарат нарушает ядерно-цитоплазматический транспорт белка NP, снижает вирусную нагрузку. Наряду с этим ингавирин повышает содержание Mx-белка и стимулирует продукцию протеинкиназы R в инфицированных клетках. В клинически контролируемых исследованиях установлено, что применение ингавирина в первые 36 ч болезни приводит к достоверному сокращению периода лихорадки, интоксикации, катаральных симптомов и частоты развития бактериальной суперинфекции [12].

В лечении респираторных инфекций немаловажная роль принадлежит нуклеозидному препарату рибавирин (виразол, рибамидил, ребетол) (рис. 2.1.2). На экспериментальных моделях рибавирин обладает высоким противогриппозным действием (вирусы гриппа А и В).

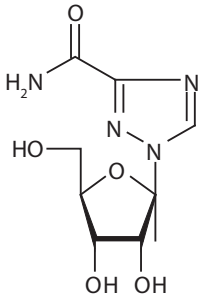


Рис. 2.1.2. Рибавирин

В основе его противогриппозного действия лежит следующий механизм. Рибавирин в форме 5′-трифосфата подавляет активность РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса, а в форме монофосфата — инозин-5′-монофосфатдегидрогеназы. Терапевтический эффект рибавирина выявляется главным образом при аэрозольном, не менее чем 3-дневном способе применения. Его применение в настоящее время при гриппозной инфекции является ограниченным.

В НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского поиск и разработка противогриппозных лекарств стали осуществляться с середины 1960-х годов, главным образом на базе созданной по инициативе В.М. Жданова лаборатории химиотерапии вирусных инфекций (руководитель — проф. Г.А. Галегов). Основные разработки были посвящены изучению противогриппозного действия соединений ряда адамантана и активному участию Института вирусологии в создании противогриппозного препарата ремантадин (Крылов В.Д., Галегов Г.А., Пушкарская Н.Л.). В его создании и внедрении большая роль также принадлежала Рижскому институту органической химии (Гиллер С.А., Полис Я.Ю., Лидак М.Ю.), Рижскому институту микробиологии (Индулен М.К., Калныня В.А.) и ленинградскому НИИ гриппа (Смородинцев А.А., Злыдников Д.М., Ильенко В.И.).

В НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского была впервые обнаружена возможность сочетанного применения препаратов с различным механизмом противовирусного действия, приводящего к взаимоусилению противогриппозного действия по сравнению с каждым из таких препаратов, взятых в отдельности. Например,

комбинированное применение ремантадина и ИФН, а также ремантадина и рибавирина обусловливает синергичный противовирусный эффект и предотвращение формирования резистентности к ремантадину (Галегов Г.А., Львов Н.Д., Пушкарская Н.Л.). Такие исследования были подтверждены рядом зарубежных авторов. В последние годы исследуется комбинация осельтамивира и рибавирина, а также комбинации арбидола с другими противовирусными препаратами (ремантадином, осельтамивиром) [8].

Клинический отдел НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского, имея большой опыт, на протяжении многих лет является базой Министерства здравоохранения и Фармкомитета по изучению новых противогриппозных лекарственных препаратов.

Из группы клеточно-направленных соединений можно выделить апротинин — ингибитор клеточных протеаз, который эффективно супрессирует трипсиноподобные протеазы, вовлекаемые в расщепление вирусного белка НА и активацию вируса гриппа в инфицированном организме [10, 36]. Был установлен вирусингибирующий эффект апротинина как в клеточных культурах, заражённых различными вирусами гриппа, так и на животных, инфицированных вирусом гриппа А или парамиксовирусом, у которых апротинин подавлял патологию в лёгких и спасал животных от гибели [36]. Эффективным оказалось как парентеральное, так и ингаляционное применение апротинина [10]. Проведённые испытания показали, что ежедневные ингаляции у пациентов с сезонным гриппом и ОРВИ, вызванных парамиксовирусом, оказывали заметный терапевтический эффект, который состоял в заметном укорочении продолжительности основных симптомов болезни: головной боли, боли в горле, першении, кашля, более ранней выписки из стационара и т.д. Все пациенты хорошо переносили ингаляции апротинина без каких-либо побочных реакций [10]. Лечебное действие апротинина при гриппе и ОРВИ складывается из двух главных механизмов: противовирусного и противовоспалительного. Противовирусный механизм апротинина обусловлен ингибированием протеаз, которые активируют вирус. Противовоспалительный механизм апротинина обусловлен ингибированием целого ряда медиаторов воспаления.

Для оптимизации лечения инфекционных больных разработан компактный ручной ингалятор, содержащий в качестве активного вещества апротинин. Этот ингалятор, в котором применена озонсберегающая пропеллентная технология, разработан в России (под торговой маркой Аэрус® [10]) и разрешен для применения у людей при гриппе, включая «свиной» грипп H1N1pdm, и других ОРВИ. В последнее время особую тревогу вызывают вирусы птичьего гриппа H7N9, которые были причиной вспышки гриппа среди людей в Китае. Этот вирус H7N9 проявлял высокую вирулентность, вызывая 20–30% летальность от всех подтверждённых случаев этого гриппа среди людей [29]. Возникший вирус имел мутации в гене белка ионных каналов М2, дающих ему устойчивость к препаратам амантадинового ряда, но структура гена нейраминидазы (NA) этого штамма указывала на его чувствительность к ингибиторам нейраминидазы, таких как осельтамивир (Тамифлю®), занамивир (Реленза®), перамивир. Структура гена НА этого штамма показала, что его белок НА имеет единичный остаток аргинина в сайте протеолитического расщепления и активируется в респираторном тракте трансмембранными протеазами трипсинового типа, такими как TMPRSS-2,TMPRSS-4, HAT, матриптазой. Поскольку протеазы этого класса имеют высокую чувствительность к апротинину и хорошо блокируются этим ингибитором в респираторном эпителии при инфекции вирусами гриппа, можно рекомендовать апротинин в качестве химиопрепарата, способного ингибировать как размножение самого вируса H7N9, так и вирусиндуцированную деструкцию тканей и воспаление в респираторном тракте.

Лечение парагриппозной вирусной инфекции на основе химиопрепаратов не нашло широкого применения. Исключение составляет РСВ-инфекция. Наиболее уязвимы дети первых месяцев жизни. И такое лечение осуществляется на основе применения рибавирина в аэрозольной форме. Большой опыт такого

применения рибавирина был получен в США. С таким же целевым назначением рибавирин применялся и у нас в стране. Рибавирин и лекарственный препарат на основе иммуноглобулина определяют возможности лечения этой инфекции.

Область применения рибавирина как противовирусного препарата широкого спектра действия была неожиданно расширена в связи с чрезвычайным событием — появлением в 2003 г. новой лёгочной коронавирусной инфекции — *ТОРС*. В лечении этого нового вида тяжёлой патологии лежит пероральное применение массивных ежедневных доз рибавирина в комбинации с рекомбинантным ИФН-α2. Такая принципиальная схема рекомендована ВОЗ.

В процессе изложения материала по теме настоящего параграфа мы вполне обоснованно указываем на необходимость использования ИФН (например, пегинтрона) в качестве лекарственного противовирусного препарата широкого спектра действия. В связи с этим целесообразно представить препарат, используемый в медицинской практике, — анаферон (анаферон детский). Анаферон представляет собой релиз-активный компонент на основе аффинно-очищенных АТ к ИФН-γ человека. Он является индуктором ИФН-{α, γ}; повышает связывающую способность рецепторов к ИФН-γ и оказывает неспецифическое противовирусное действие широкого спектра без риска развития резистентных вирусных штаммов; избирательно повышает продукцию ИФН-{α, γ} в присутствии вируса; в стадии реконвалесценции и при профилактическом применении проявляется лишь модулирующий эффект: сохранение способности клеток к индуцированной продукции ИФН-{α, γ}, восстановление рецепции ИФН-γ и экспрессии рецепторов на клетке. Применяется у детей в возрасте от 1 мес. до 18 лет и у взрослых для лечения и профилактики гриппа и ОРВЗ [12, 15]. В 2011 году был выпущен противовирусный препарат эргоферон (АТ к ИФН-γ, CD4 и к гистамину), обладающий противовирусным, противовоспалительным и антигистаминным действием.

Лекарственная терапия герпесвирусной инфекции. Необычайно широкое распространение герпетической инфекции, многообразие клинических форм её проявления, латентный характер течения, периодически сочетающийся с рецидивами клинических проявлений, создают огромные трудности в плане разработки средств лекарственной терапии герпесвирусной инфекции человека. Однако сегодня и в обозримом будущем можно обоснованно говорить о том, что у современной медицины имеются несомненно большие возможности (лекарственные средства) для лечения герпесвирусной инфекции [5, 21, 23].

Современная химиотерапия герпетической инфекции базируется на применении этиотропных лекарственных препаратов, являющихся ациклическими гуанинсодержащими нуклеозидами. Открытый в 1978 г. американским учёным Г. Элион противовирусный препарат ацикловир (ациклогуанозин) регулярно применяется в медицинской практике с начала 1980-х годов. Уникальный механизм противогерпетического действия лежит в основе терапевтического эффекта. Он заключается в следующем. Как всякий нуклеозид, ацикловир активируется путём трифосфорилирования, и первый этап фосфорилирования, т.е. его превращение в монофосфат, осуществляется только вирусоспецифической тимидинкиназой. Из этого следует, что собственно клеточные тимидинкиназы его не активируют. Таким образом, антигерпетическое действие этого препарата может проявляться только в клетках, инфицированных ВПГ-1, ВПГ-2 и герпес-зостер. В последующем трифосфорилированное производное ацикловира проявляет себя в качестве избирательного ингибитора вирусной ДНК-полимеразы и, естественно, синтеза вирусной ДНК. Этот процесс реализуется по терминационному механизму и распространяется только на синтез герпесвирусной, но не собственно клеточной ДНК.

Ацикловир регулярно применяется для лечения практически всех клинических проявлений герпесвирусной инфекции, включая генитальный и опоясывающий герпесы. Выпускается зарубежными фирмами для перорального, внутривенного и наружного применения.

Противогерпетический препарат валтрекс (рис. 2.1.3) также широко применяется для

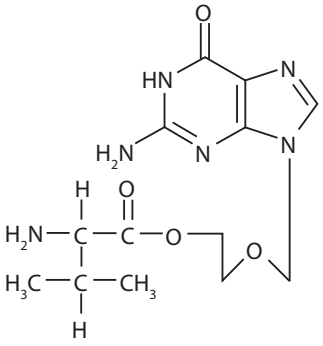


Рис. 2.1.3. Валтрекс

лечения, например, генитального герпеса и в отличие от ацикловира обладает высокой биодоступностью (55%). Являясь валиновым эфиром ацикловира, валтрекс ферментативно расчленяется после перорального приема с высвобождением ацикловира, который присутствует в организме уже в значительно более высоких концентрациях по сравнению с пероральным приемом непосредственно ацикловира.

Фамвир (фамцикловир) — противогерпетический нуклеозидный препарат с максимальной биодоступностью (77%). После перорального приема ферментативно превращается в нуклеозид пенцикловир (рис. 2.1.4), который наиболее эффективно активируется ферментами фосфорилирования и, избирательно ингибируя синтез герпесвирусной ДНК по терминационному механизму, проявляет себя в качестве мощного ингибитора репродукции вирусов герпетической группы. Немаловажно и то обстоятельство, что этот препарат подавляет в 33% случаев репродукцию штаммов, резистентных к ацикловиру. Фамвир также широко используется для эффективного лечения генитального и опоясывающего герпеса, в том числе и в процессе многонедельного ежедневного приёма.

Современное лечение ЦМВ-инфекции человека базируется в первую очередь на применении препарата ганцикловир (цимевен) (рис. 2.1.5). Это также ациклический гуанинсодержащий нуклеозид — ингибитор синтеза ДНК этого вируса. Препарат используется для лечения как генерализованной инфекции, так и локальной, например ЦМВ-ретинита, который часто возникает у ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии СПИДа. Недостаточная пероральная биодоступность ганцикловира во многом компенсируется применением недавно созданного валганцикловира (валиновый эфир ганцикловира, вальцит). В недавнее время ограниченно (в силу токсичности) стал применяться зарубежный нуклеотидный препарат цидофовир (вистид) — фосфорсодержащий ациклический аналог цитидина, к сожалению, только при в/в введении.

Для лечения герпесвирусной и ЦМВ-инфекций применяется, хотя и ограниченно, препарат другой химической группы — фоскарнет (фоскавир) (тринатриевая соль фосфономуравьиной кислоты). Это также ингибитор синтеза вирусной ДНК, применяемый только внутривенно для лечения ЦМВ-ретинитов. Исследованиями сотрудников института вирусологии была разработана мазевая лекарственная форма фоскарнета для терапии герпесвирусной инфекции.

Проблема лекарственной устойчивости к противогерпетическим препаратам приобретает актуальность по мере увеличения частоты их применения. На молекулярном уровне это явление заключается в формировании наиболее часто встречающихся мутаций в гене вирусоспецифической тимидинкиназы и реже в гене вирусной ДНК-полимеразы. Лечение герпесвирусной патологии в таких случаях может быть основано на применении антигерпетических препаратов, которые обходят тимидинкиназные и ДНК-полимеразные механизмы действия ациклических нуклеозидов, например

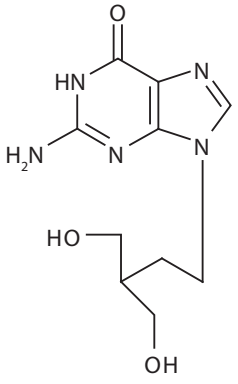


Рис. 2.1.4. Пенцикловир

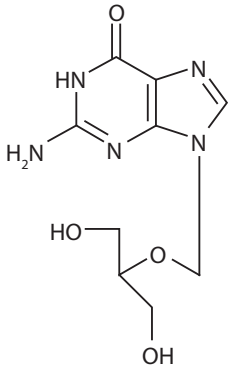


Рис. 2.1.5. Ганцикловир

аденинарабинозида, цидофовира, фоскарнета и препаратов ИФН — пегинтрона, виферона и др.

Наиболее уязвимыми в этом отношении являются пациенты со сниженным иммунным статусом, в том числе ВИЧ-инфицированные. За последние годы увеличивается число сообщений, посвящённых изоляции ВПГ-1, ВПГ-2, герпес-зостер и ЦМВ с лекарственной устойчивостью к вышеупомянутым лекарственным средствам от неиммунокомпромиссных пациентов [21].

Естественно, что решение этой проблемы нуждается в вводе новых химических соединений с противогерпетической активностью, включая штаммы с лекарственной устойчивостью. Такие исследования в России проводятся, в частности, в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского совместно с Институтом молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН (Гурский Г.В., Галегов Г.А., Андронова В.Л.), когда были открыты и детально исследованы антигерпетические свойства производных биснетропсина [1, 2], ингибирующих репликацию/транскрипцию ДНК ВПГ благодаря специфическому взаимодействию с АТ-кластером инициаторной области вгДНК. Необходимо констатировать, что отечественные учёные имеют многолетний опыт лечения герпесвирусной патологии (Кубанова А.А., Потекаев Н.С., Самгин М.А., Гребенюк В.Н., Халдин А.А., Малиновская В.В., Львов Н.Д.).

Лекарственная терапия вирусных гепатитов. Лекарственная терапия широко распространённого вирусного гепатита С, его острых, и особенно хронических, форм в настоящее время занимает едва ли не центральное место в борьбе с этой вирусной инфекцией. Значимость такой лекарственной терапии возрастает в особенности на фоне отсутствия соответствующего вакцинного препарата. Хотя лекарственная терапия хронического вирусного гепатита С по своей эффективности далеко не достигает 100% положительного результата, тем не менее роль рекомбинантного ИФН-α (пегасис, пегинтрон) очень высока и значима. Необходимо констатировать, что рибавирин как препарат номер два в комбинированной терапии этой инфекции занял прочное место, ибо непосредственное подавление репродукции РНК-содержащего вируса с помощью этого уникального нуклеозида обеспечивает в комбинации с ИФН-α выраженный аддитивный терапевтический эффект. Значительный интерес в настоящем и будущем представляют результаты отечественных авторов, включающих в схемы лечения виферон, являющийся оригинальной лекарственной формой препарата рекомбинантного ИФН-α.

Ввод практически значимых лекарственных препаратов на модели вирусного гепатита С связан с синтетическими препаратами телапревир и боцепревир. Их антивирусное действие определяется избирательным ингибированием активности неструктурного белка сериновой протеазы HCV. Например, телапревир применяется для лечения хронического вирусного гепатита С 1-го типа в сочетании с пегинтроном и рибавирином [22].

Лечение вирусного гепатита В осуществляется также с помощью рекомбинантного ИФН-α. Вместе с тем применяются и специфические лекарства — нуклеозидные препараты, которые после троекратного фосфорилирования, т.е. в форме трифосфата, избирательно подавляют активность вирусной ДНК-полимеразы и, следовательно, синтез вирусной ДНК по терминационному механизму. Именно таким лекарством для лечения вирусного гепатита В в первую очередь является ламивудин (эпивир, зеффикс) (рис. 2.1.6). Однако к ламивудину формируются устойчивые варианты вируса, что снижает его терапевтическую эффективность. За рубежом с таким целевым назначением внедрены нуклеозидные препараты тенофовир, адефовир и энтекавир.

Необходимо констатировать, что лечение хронических вирусных гепатитов требует многомесячного, практически ежедневного их приёма. Только тогда достигается стойкое подавление репродукции HBV и HCV в организме человека. Естественно, это дорогостоящее лечение.

Выше мы отмечали целесообразность использования ИФН-α в виде лекарственной формы виферон производства компании «Фе-

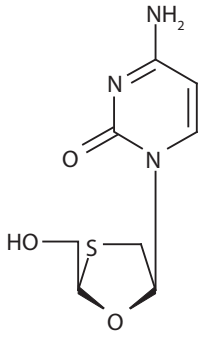


Рис. 2.1.6. Ламивудин

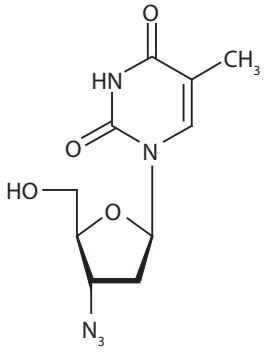


Рис. 2.1.7. Азидотимидин

рон» для терапии вирусных гепатитов B, C и D. Виферон применяется и для терапии некоторых клинических форм герпесвирусной инфекции (рецидивирующий генитальный герпес) и ЦМВ-инфекции. Есть основания применять виферон и для терапии гриппа и ОРВИ [4, 9].

Лекарственная терапия ВИЧ-инфекции и СПИДа. Достижения молекулярной биологии в изучении природы ВИЧ-инфекции обосновали начиная с середины 1980-х годов стратегию и тактику лечения ВИЧ-инфекции. Именно ретровирусная природа ВИЧ привела к открытию большой группы эффективных (2′,3′-дезокси) нуклеозидных препаратов — избирательных ингибиторов ОТ ВИЧ (РНК-зависимой ДНК-полимеразы), некоторые из которых, начиная с азидотимидина (ретровир, тимазид) (рис. 2.1.7), регулярно применяются в качестве лекарственных средств лечения ВИЧ-инфекции. Такие препараты после трехкратного фосфорилирования избирательно ингибируют активность этого фермента, синтез вирусоспецифической ДНК по терминационному механизму. По крайней мере 10 соединений этого класса регулярно используются в практическом плане и обладают высокой биодоступностью. Это азидотимидин (ретровир, тимазид), ставудин (рис. 2.1.8), видекс, ламивудин, хивид, абакавир, эмтрицитабин, тенофовир и др. Ежедневный приём таких препаратов обеспечивал достоверное подавление ВИЧ-инфекции, снижение количества РНК-копий в плазме крови до неопределяемого методом ПЦР уровня и увеличивал количество $CD4^+$-лимфоцитов. За рубежом в медицинскую практику были внедрены и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ: невирапин, стокрин (эфавиренц) (рис. 2.1.9) и делавирдин, специфически взаимодействующие с активным центром этого фермента.

Вторая группа анти-ВИЧ-препаратов представлена ингибиторами специфической протеазы ВИЧ (аспартиловой). Она включает: индинавир (рис. 2.1.10), фортоваза, нельфинавир, ритонавир, ампренавир, калетра, реатаз, лопинавир, типранавир, дарунавир и др. Они взаимодействуют с активным центром фермента.

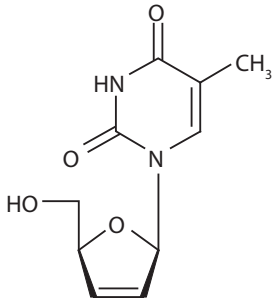


Рис. 2.1.8. Ставудин

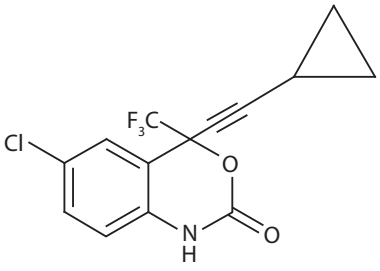


Рис. 2.1.9. Стокрин (эфавиренц)

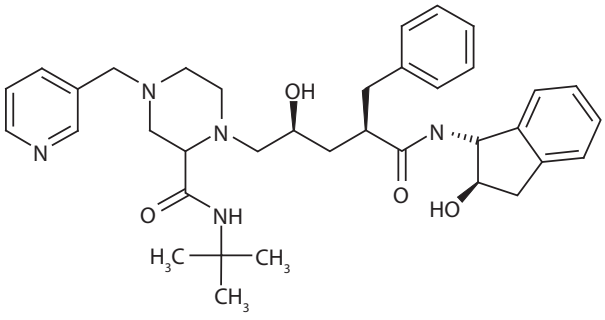


Рис. 2.1.10. Индинавир

Возможности лекарственного воздействия на ВИЧ-инфекцию были значительно расширены вводом в медицинскую практику препарата энфувиртид — ингибитора фузии ВИЧ в восприимчивую клетку, и препарата ральтегравир — ингибитора интегразы ВИЧ, что предотвращает интеграцию ДНК ВИЧ в клеточную ДНК. Современная стратегия лекарственной терапии ВИЧ-инфекции определяется комбинированной терапией на основе обязательно одновременного ежедневного приёма лекарств с различным механизмом действия. В этих случаях репродукция вируса повреждается по двум-трём этапам, и возникает выраженный синергичный антивирусный эффект. Это высокоэффективная антиретровирусная терапия. Важно, что в таких условиях процесс формирования лекарственной устойчивости значительно замедляется и реализация конкретной комбинированной схемы лечения может осуществляться на протяжении не менее чем 3 лет и даже более с последующим переходом на новую схему. В таких условиях терапевтический эффект выражается в глубоком подавлении ВИЧ-инфекции у инфицированных пациентов и выраженном увеличении количества $CD4^+$-клеток. Такое лечение приводит к резкому снижению проявлений вторичных (оппортунистических) инфекций. Оно приводит вообще к резкому сокращению числа смертных случаев от ВИЧ-инфекции и СПИДа [3, 6, 7, 16, 17, 23].

Коллектив отечественных авторов, возглавляемый академиком РАН А.А. Краевским, создал высокоэффективный нуклеотидный анти-ВИЧ-лекарственный препарат, относящийся к группе ингибиторов ОТ, прошедший все стадии изучения, а именно: создание теоретических основ его действия и химический синтез (Краевский А.А., Бибилашвили Р.Ш.), выявление высокой анти-ВИЧ-активности (Галегов Г.А., Корнеева М.Н., Носик Д.Н.), изучение токсикологии и фармакокинетики (Арзамасцев В.Н.), клиническое изучение в качестве анти-ВИЧ-лекарства (Покровский В.В., Юрин О.Г.). На всех уровнях изучения препарата была выявлена его крайне низкая токсичность от первичного культурального уровня до уровня его клинического изучения. Была разработана технология его получения (А.В. Кононов, ассоциация «АЗТ») в виде лекарственной формы. Препарат никавир (фосфазид) регулярно применяется для лечения ВИЧ-инфекции в нашей стране. Важно констатировать, что применение фосфазида эффективно расширило возможности комбинированной лекарственной терапии ВИЧ-инфекции, как это было показано клиническими исследованиями, проведёнными сотрудниками Федерального центра по профилактике и борьбе со СПИДом (Кравченко А.В., Юрин О.Г.) [6]. Коллектив создателей этого препарата за разработку стратегии получения ингибиторов ВИЧ и создание фосфазида — нового лекарственного препарата для лечения людей был удостоен в 2000 г. Государственной премии Российской Федерации в области науки и техники.

Химиотерапия особо опасных вирусных инфекций. Многочисленные особо опасные вирусные инфекции традиционно представляют угрозу в ареалах распространения той или иной инфекции. Вместе с тем особо опасные инфекции могут возникать в тех частях земного шара, где они традиционно отсутствуют. Одной из причин этого могут оказаться преступные действия биотеррористов.

Целый ряд инфекционных поражений может подвергаться эффективному лечению и быть управляемым благодаря наличию эффективных вакцин. Однако высокопатогенные инфекции, такие как вызываемые вирусами Эбола и Марбург, и в настоящее время не имеют какого-либо эффективного лечения (по-видимому, кроме ИФН).

Нуклеозидный препарат рибавирин оказался эффективным в лечении целого ряда геморрагических лихорадок, вызываемых буньявирусами. Имеются позитивные сообщения о терапевтической эффективности рибавирина при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. В таких случаях целесообразно применение этого лекарства не только перорально, но и внутривенно. Этот же препарат обладает и терапевтическим действием при лечении африканской лихорадки Ласса (*Arenaviridae*, *Arenavirus*), в особенности при его сочетании с иммунной сывороткой.

Имеются сообщения о применении рибавирина для терапии КЭ (Лашкевич В.А., Вильнер Л.М.). Рибавирин оказался эффективным, по данным американских вирусологов, на модели поксвирусной инфекции. Он эффективно ингибирует формирование специфической структуры мРНК поксвирусов. Для лечения особо опасных инфекций, этиологически связанных с РНК-содержащими вирусами, целесообразно сочетание рибавирина с рекомбинантным ИФН-α. Подобная схема могла бы реализоваться для терапии и КЭ, и ЛЗН. К сожалению, рибавирин остаётся единственным лекарственным препаратом широкого противовирусного действия, применяемым для лечения вышеупомянутых вирусных инфекций. По понятным причинам разработке этого препарата много внимания уделялось и в нашей стране начиная со второй половины 1970-х годов XX в. В нашей стране в 1970-е годы был разработан оригинальный синтетический способ получения рибавирина (М.Ю. Лидак, М.Н. Преображенская). В недавнее время отечественные биоорганики создали новый высокоэффективный биотехнологический способ получения рибавирина (А.И. Мирошников). Рибавирин при опасных вирусных инфекциях подробно исследовался отечественными авторами (В.М. Жданов, Д.К. Львов, Н.П. Чижов, Г.А. Галегов, С.С. Маренникова, В.И. Вотяков, И.Ф. Баринский, Г.Р. Мацевич, А.С. Петкевич, А.С. Владыко, Н.А. Леонтьева, Л.Н. Березина). Отечественные авторы разработали пероральную и инъекционную лекарственные формы этого препарата.

Лекарственная терапия поксвирусной инфекции формально существует, однако она не повлияла на историческую ликвидацию оспы в мире. Тем не менее открытие английских и американских учёных позволило создать в 60-е годы прошлого столетия препарат марборан (метизазон) — производное изатина, и в начале 1970-х годов препарат видарабин (нуклеозид аденинарабинозид). Поксвирусная инфекция высокочувствительна к действию этих лекарств. В конце 1980-х годов на модели вируса оспавакцины был открыт цидофовир — ациклический фосфорсодержащий аналог цитидина. Он был создан группами А. Холого и Э. Де Клерка. Все эти соединения — высокоэффективные ингибиторы синтеза вгДНК. По нашему мнению, перспективным является применение каждого из этих соединений в сочетании с рекомбинантным ИФН-α и его индукторами, к действию которых поксвирусная инфекция достаточно чувствительна [8].

В мировой медицинской практике существует общее мнение о том, что распространённые вирусные инфекции человека могут реально подвергаться лекарственному контролю в результате применения этиотропных лекарственных средств в целях их лечения и даже профилактики. Эта группа противовирусных средств вносит выдающийся вклад в общую современную систему борьбы с вирусными инфекциями человека.

Литература

1. *Андронова В.Л., Гроховский С.Л., Суровая А.Н. и др.* Антивирусная активность комбинаций производных нетропсина с модифицированными нуклеозидами и фосфорно-уксусной кислотой на модели вируса герпеса простого первого типа в культуре клеток Vero // Докл. Рос. акад. наук. — 2005. — Т. 400. — № 6. — С. 822–826.
2. *Бажулина Н.П., Суровая А.Н., Гурский Я.Г. и др.* Ингибирование хеликазы UL9 вируса простого герпеса аналогами нетропсина и противовирусная активность бис-нетропсинов // Биофизика. — 2012. — Т. 57. — № 2. — С. 232–242.
3. *Беляева В.В., Ермак Т.Н., Кравченко А.В. и др.* Антиретровирусная терапия в России / Ред. академик РАМН В.В. Покровский. — М.: Фонд «Российское здравоохранение», 2007. — 154 с.
4. *Акимкин В.Г., Коротченко С.И., Шевцов В.А. и др.* Новобранцы Российской армии: профилактика гриппа и других острых респираторных инфекций // Вестн. ферона. — 2011. — № 1. — С. 17–22 с.
5. *Галегов Г.А.* Лекарственная терапия герпесвирусной инфекции: фундаментальные аспекты и современные клинические достижения // Consilium Medicum. — 2002. — Т. 4. — № 5. — С. 240–243.
6. *Галегов Г.А.* Никавир (фосфазид) — антиретровирусный препарат: анти-ВИЧ-активность, токсикология, фармакокинетика и некоторые перспективы клинического применения // Антибиотики и химиотерапия. — 2004. — Т. 49. — № 7. — С. 3–8.
7. *Галегов Г.А., Андронова В.Л.* Терапевтическое действие атазанавира (Реатаз) и прогресс антиретро-

вирусной терапии ВИЧ-инфекции и СПИДа // Фарматека. — 2006. — № 5. — С. 34–37.
8. *Евразийский* патент на изобретение «Лекарственное средство для лечения вирусных инфекций» № 015135 от 30.06.2011.
9. *Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н.* Основные итоги изучения системы интерферона к 20011 г. // В сб.: Интерферон-2011 / Ред. академик РАМН Ф.И. Ершов, проф. А.Н. Наровлянский. — М., 2012. — С. 14–34.
10. *Жирнов О.П., Малышев Н.А.* Апротинин, ингибитор протеаз — новая альтернатива в лечении гриппа // Рос. мед. журн. — 2012. — № 2. — С. 52–56.
11. *Каграманова Ж.А., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н. и др.* Эффективность терапии рецидивирующей генитальной формы герпесвирусной инфекции препаратом «Виферон» в виде геля для местного применения у женщин // Рос. журн. кожн. и венер. бол. — 2010. — № 1. — С. 29–30.
12. *Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др.* Эффективность ингавирина в лечении гриппа у взрослых // Тер. арх. — 2009. — Т. 81. — № 3. — С. 51–54.
13. *Кудин М.В., Тарасов С.А., Качанова М.В. и др.* Анаферон детский в профилактике ОРВИ у детей // Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 2009. — Т. 148. — № 8. — С. 27–30.
14. *Ленева И.А., Гуськова Т.А.* Арбидол — эффективный препарат для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ: Обз. рез-тов // Рус. мед. журн. — 2008. — Т. 16. — № 29.
15. *Ленева И.А., Федякина И.Т. и др.* Изучение противовирусной активности отечественных противогриппозных химиопрепаратов в культуре клеток и на модели животных // Вопр. вирусол. — 2010. — Т. 55. — № 3.
16. *Ленева И.А., Шустер А.М.* Противовирусные этиотропные химиопрепараты: эффективность против вируса гриппа А подтипа H5N1 // Вопр. вирусол. — 2006. — № 5. — С. 4–7.
17. *Романовская А.А., Дурыманов А.М., Шаршов К.А. и др.* Изучение чувствительности вирусов гриппа А (H1N1), вызвавших заболевания в апреле-мае 2009 года, к противовирусным препаратам в культуре клеток MDCK // Антибиотики и химиотер. — 2009. — Т. 54. — № 5–6. — С. 41–47.
18. *Селькова Е.П., Семененко Т.А., Учайкин В.Ф.* Профилактическая и лечебная эффективность арбидола // Эпидемиол. и вакцинопрофилактика. — 2005. — № 1. — С. 20.
19. *Шибнев В.А., Гараев Т.М., Финогенов М.П. и др.* Некоторые пути преодоления резистентности вирусов гриппа А к препаратам адамантанового ряда // Химико-фармац. журн. — 2012. — Т. 46. — № 1. — С. 36–40.
20. *Эпштейн О.И.* Релиз-активность — от феномена до создания новых лекарственных средств // Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 2012. — Т. 154. — № 7. — С. 62–67.
21. *Bartlett J.G., Gallant J.E.* Medical management of HIV infection. — Baltimore, 2007. — 490 p.
22. *Boyd S.D.* A review of recommendations and treatment options regarding the management of HIV infection // Amer. J. Health Syst. Pharm. — 2011. — V. 68. — P. 991–1001.
23. *Brooks M.J., Sasadeusz J.J., Tannock G.A.* Antiviral chemotherapeutic agents against respiratory viruses: where are we now and what's in the pipeline // Curr. Opin. Pulmonary Med. — 2004. — № 10. — P. 197.
24. *Graitcer S.B., Gubareva L., Kamimoto L. et al.* Characteristics of patients with oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009, United States, 2010–2011 // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — P. 255–257.
25. *Gubareva L.V., Trujillo A.A., Okomo-Adhiambo M. et al.* Comprehensive assessment of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus drug susceptibility in vitro // Antivir. Ther. — 2010. — V. 15. — P. 1151–1159.
26. *Hicks C., Gulick R.M.* Raltegravir: the first HIV type 1 integrase inhibitor // Clinical Infect. Dis. — 2009. — V. 48. — P. 931–939.
27. *Kimberlin D.W., Whitley R.J.* Antiviral therapy of HSV-1 and -2 // In: Human herpesviruses: biology, therapy, and immunoprophylaxis / Eds. A. Arvin, G. Campadelli-Fiume, E. Mocarski, P.S. Moore, B. Roizman, R. Whitley, K. Yamanishi. — Cambridge: Cambridge University Press, 2007. — P. 1141–1160.
28. *Leneva I., Russel R.J., Boriskin Y. et al.* Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of Arbidol // Antiviral. Research. — 2009. — Feb; 81(2). — P. 132–40/
29. *Li Q., Zhou L., Zhou M. et al.* Preliminary Report: Epidemiology of the avian Influenza A (H7N9) Outbreak in China // New Engl. J. Med. — 2013. — V. 24. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23614499.
30. *Megan J., Brooks E., Burtseva I. et al.* Antiviral Activity of Arbidol, a Broad-Spectrum Drug for Use Against Respiratory Viruses, Varies According to Test Conditions // J. Med. Virol. — 2012. — Jan; 84(1). — P. 170–81.
31. *Pawlotsky J.-M.* New antiviral agents for hepatitis C // Biology Reports. — 2012. — V. 4. — P. 1–7.
32. *Razonable R.R.* Antiviral drugs for viruses other than human immunodeficiency virus // Mayo. Clin. Proc. — 2011. — V. 86. — P. 1009–1026.
33. *Richmont D.D.* Antiviral drug resistance. — Chichester, 1996. — 218 p.
34. *Shi L., Xiong H., He J. et al.* Antiviral activity of arbidol against influenza A virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, coxsackie virus and adenovirus in vitro and in vivo // Arch. Virol. — 2007. — May.

35. *Storms A.D., Gubareva L.V., Su S. et al.* Oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 virus infections, United States, 2010–2011 // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — P. 308–311.
36. *Zhirnov O.P., Klenk H.D., Wright P.F.* Aprotinin and similar protease inhibitors as drugs against influenza // Antiviral. Res. — 2011. — V. 92. — № 1. — P. 27–36.

2.1.4. Лабораторная диагностика вирусных инфекций (*Носик Н.Н., Стаханова В.М., Дерябин П.Г.*)

Для диагностики вирусных инфекций наиболее пригодны простые и недорогие методы, позволяющие быстро обследовать большое число проб. Расширение возможностей в лечении и профилактике вирусных болезней с использованием противовирусных препаратов, иммуномодуляторов и вакцин с различным механизмом действия нуждается в быстрой и точной лабораторной диагностике. Узкая специфичность некоторых противовирусных препаратов также требует быстрой и высокоспецифичной диагностики инфицирующего агента. Появилась необходимость в количественных методах определения вирусов для мониторинга противовирусной терапии. Помимо установления этиологии заболевания, лабораторная диагностика имеет существенное значение в организации противоэпидемических мероприятий. Ранняя диагностика первых случаев эпидемических инфекций позволяет своевременно провести противоэпидемические мероприятия — карантин, госпитализацию, вакцинацию и т.д. Реализация программ по ликвидации инфекционных заболеваний, например натуральной оспы, показала, что по мере их выполнения возрастает роль лабораторной диагностики. Существенную роль играет лабораторная диагностика в службе крови и акушерской практике, например выявление доноров, инфицированных ВИЧ, HBV, диагностика краснухи и ЦМВ у беременных.

В лабораторной диагностике вирусных инфекций имеются три основных подхода: 1) непосредственное исследование материала на наличие вирусного антигена или нуклеиновых кислот; 2) изоляция и идентификация вируса из клинического материала; 3) серологическая диагностика, основанная на установлении значительного прироста специфических противовирусных АТ в течение болезни.

При любом выбранном подходе к вирусной диагностике одним из важнейших факторов является качество исследуемого материала. Так, например, для прямого анализа образца или для изоляции вируса исследуемый материал должен быть получен в самом начале заболевания (когда возбудитель ещё выделяется в относительно больших количествах и не связан пока АТ), а объём образца — достаточен для проведения прямого исследования. Также важен выбор материала в соответствии с предполагаемым заболеванием, т.е. того материала, в котором, исходя из патогенеза инфекции, вероятность присутствия вируса наибольшая. Не последнюю роль в успешной диагностике играет среда, в какую берется материал, как он транспортируется и хранится. Так, носоглоточные или ректальные мазки, содержимое везикул помещают в среду, содержащую белок, предотвращающий быструю потерю инфекционности вируса (если планируется его изоляция), или в соответствующий буфер (если планируется работа с нуклеиновыми кислотами) (см. пар. 2.3.1.1).

Прямые методы диагностики клинического материала — это методы, которые позволяют обнаружить вирус, вирусный антиген или вирусную нуклеиновую кислоту непосредственно в клиническом материале, т.е. являются наиболее быстрыми (2–24 ч). Однако из-за ряда особенностей возбудителей прямые методы имеют свои ограничения (возможность получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов). Поэтому они часто требуют подтверждения непрямыми методами.

С помощью ЭМ можно обнаружить собственно вирус (см. пар. 2.2.1.3). Для успешного определения вируса его концентрация в пробе должна быть примерно 10^6 частиц в 1 мл. Но поскольку концентрация возбудителя, как правило, в материале от больных незначительна, то поиск вируса затруднён и требует предварительного его осаждения с помощью высокоско-

ростного центрифугирования с последующим негативным контрастированием. Кроме того, ЭМ не позволяет проводить тонкое типирование вирусов, так как у многих из них нет морфологических различий внутри семейства. Например, ВПГ, ЦМВ или вирус опоясывающего герпеса морфологически практически неотличимы.

Одним из вариантов ЭМ, используемым в диагностических целях, является иммунная электронная микроскопия (ИЭМ), при которой применяются специфические АТ к вирусам. В результате взаимодействия АТ с вирусами образуются комплексы, которые после негативного контрастирования легче обнаруживаются.

ИЭМ несколько более чувствительна, чем ЭМ, и используется в тех случаях, когда вирус не удаётся культивировать *in vitro*, например при поиске возбудителей вирусных гепатитов [1].

Реакция [*биологической*] *нейтрализации* (*РН*) — одна из наиболее специфичных реакций для идентификации вируса. Сущность реакции состоит в том, что при контакте вируса с гомологичной иммунной сывороткой происходит инактивация вируса и он теряет свою инфекционность (нейтрализуется). Об этом судят по отсутствию вирусных маркёров в модельной системе (по отсутствию ЦПД в тканевых культурах, по выживаемости животных, отрицательному результату ПЦР).

Метод флуоресцирующих антител (*МФА*) основан на использовании АТ, связанных с красителем, например флуоресцеинизотиоцианатом. МФА широко применяется для выявления вирусных антигенов в материале больных и для быстрой диагностики. В практике прибегают к двум вариантам МФА: прямому и непрямому. Оба варианта детально описаны в пар. 2.3.1.7. МФА широко используется для быстрой расшифровки этиологии ОРВИ при анализе мазков-отпечатков со слизистой оболочки верхних дыхательных путей [2, 3]. Успешное применение МФА для прямого определения вируса в клиническом материале возможно лишь в случае содержания в нём достаточно большого числа инфицированных клеток и незначительной контаминации микроорганизмами, которые могут давать неспецифическое свечение.

Иммуноферментный анализ (*ИФА*) в принципе сходен с МФА, но основывается на мечении АТ ферментами, а не флуоресцентными красителями. Метод подробно описан в пар. 2.3.1.5. Поскольку с помощью ИФА можно измерять растворимые антигены, то не требуется наличия интактных клеток в образце и, таким образом, могут использоваться различные виды клинического материала.

Другое важное преимущество ИФА — возможность количественного определения антигенов, что позволяет применять его для оценки клинического течения болезни и эффективности химиотерапии. ИФА, как и МФА, может применяться как в прямом, так и в непрямом варианте (см. пар. 2.3.1.5).

Твердофазный ИФА, дающий растворимый окрашенный продукт реакции, нашёл наибольшее распространение и может быть использован как для определения антигена (тогда на твёрдую фазу — дно лунки полистиролового планшета — наносятся АТ), так и для определения АТ (тогда на твёрдую фазу наносятся антигены) [5, 6].

Радиоиммунный анализ (*РИА*) основан на метке АТ радиоизотопами, что обеспечивало высокую чувствительность в определении вирусного антигена. Широкое распространение метод получил в 1980-е годы, особенно для определения маркёров вируса гепатита В и других некультивируемых вирусов. К недостаткам метода относится необходимость работать с радиоактивными веществами и использования дорогостоящего оборудования (гамма-счётчиков).

Иммуноблот всё ещё находит своё применение. В частности, он остаётся подтверждающим тестом в диагностике ВИЧ-инфекции.

Молекулярные методы. Первоначально классическим методом выявления вирусного генома считался высокоспецифичный метод гибридизации нуклеиновых кислот, но в настоящее время всё шире используется индикация вирусных геномов с помощью ПЦР, ОТ-ПЦР и ПЦР-РВ (см. пар. 2.3.2.1, 2.3.2.2). Этот метод высокоспецифичен и очень чувствителен. Он позволяет обнаружить несколько копий гДНК в исследуемом материале. В по-

следние годы ПЦР находит всё более широкое применение для диагностики и мониторинга вирусных инфекций (вирусы гепатитов, герпеса, папилломы, ЦМВ и др.) [8, 9]. Разработан вариант количественной ПЦР, позволяющий определять число копий амплифицируемого участка ДНК.

Цитологические методы в настоящее время имеют ограниченное диагностическое значение, но при ряде инфекций по-прежнему должны применяться. Исследуются материалы аутопсии, биопсии, мазки, которые после соответствующей обработки окрашиваются и анализируются под микроскопом. Например, при ЦМВ-инфекции в срезах ткани или в моче обнаруживаются характерные гигантские клетки — «совиный глаз», при бешенстве — включения в цитоплазме клеток (тельца Бабеша—Негри). В некоторых случаях, например при дифференциальной диагностике хронических гепатитов, имеет значение оценка состояния ткани печени.

Непрямые методы диагностики занимают важное место в диагностике вирусных инфекций.

Изоляция вирусов на чувствительных биологических моделях — один из самых старых и трудоёмких методов диагностики. Однако и сегодня выделение вируса с последующей идентификацией является наиболее достоверным методом диагностики — т.н. «золотым стандартом». Детально он описан в пар. 2.3.1.2.

Для успешного выделения вирусов клинический материал должен быть взят в соответствии с патогенезом предполагаемого заболевания и в наиболее ранние сроки.

Серологическая диагностика, основанная на выявлении комплексов антиген–АТ, может быть использована для определения как антигенов, так и АТ и играет роль в определении этиологии вирусной инфекции даже при отрицательных результатах выделения вируса.

Успех серологической диагностики зависит от специфичности реакции и соблюдения временных условий взятия крови, необходимых для синтеза организмом АТ.

В большинстве случаев используют парные сыворотки крови, взятые с интервалом 2–3 нед. Положительной считается реакция по крайней мере при 4-кратном нарастании титра АТ. Известно, что большинство специфических АТ относятся к IgG и IgM, которые синтезируются в различное время инфекционного процесса. При этом IgM относятся к ранним, и тесты, используемые для их определения, применяются для ранней диагностики (достаточно исследовать одну сыворотку). IgG синтезируются позже и длительно сохраняются.

Реакция торможения гемагглютинации (*РТГА*) позволяет диагностировать заболевания, вызванные гемагглютинирующими вирусами. Эта реакция подробно описана в пар. 2.2.1.6.

Реакция связывания комплемента (*РСК*) является одной из традиционных серологических реакций и используется для диагностики многих вирусных инфекций. В реакции принимают участие две системы: АТ сыворотки больного со стандартным вирусом и эритроциты барана с АТ к ним, а также оттитрованный комплемент. При соответствии АТ и вируса этот комплекс связывает комплемент, и лизиса бараньих эритроцитов не происходит (положительная реакция). При отрицательной РСК комплемент способствует лизису эритроцитов. Недостатком метода является его не очень высокая чувствительность и трудность стандартизации реагентов.

Реакция пассивной гемагглютинации (*РПГА*) — агглютинация сенсибилизированных вирусными антигенами эритроцитов (или полистироловых шариков) в присутствии АТ. На эритроцитах могут быть сорбированы любые вирусы, независимо от наличия или отсутствия у них гемагглютинирующей активности. В связи с наличием неспецифических реакций сыворотки исследуются в разведении 1:10 и более.

Реакция непрямой гемагглютинации (*РНГА*) — агглютинация эритроцитов, сенсибилизированных специфическими АТ в присутствии вирусных антигенов. Наибольшее распространение РНГА получила при выявлении HBs-антигена как у больных, так и у доноров крови.

Моноклональные антитела (*МАТ*). Большой прогресс в диагностике вирусных инфекций достигнут в последнее десятилетие, когда с раз-

витием генно-инженерных исследований была разработана система получения МАТ. Тем самым были резко повышены специфичность и чувствительность диагностических методов определения вирусных антигенов. Узкая специфичность МАТ, распознающих небольшую долю вирусных антигенных детерминант, которые могут не присутствовать в клиническом материале, успешно преодолевается использованием нескольких МАТ к различным эпитопам.

Для типирования вирусов применяется РН (см. пар. 2.3.1.4), при группоспецифической диагностике, например аденовирусной инфекции, используют РСК. Наиболее распространёнными являются РТГА, РСК, МФА, РПГА, РОПГА, различные варианты ИФА, практически повсеместно заменившего равный ему по чувствительности РИА (см. пар. 2.3.1.2).

Количество методов, используемых для диагностики вирусных инфекций, непрерывно растет. Одни уходят в прошлое и имеют в основном историческое значение, другие совершенствуются. Несомненно, что технический прогресс в определении АТ, белкового анализа и генодиагностики наряду с расширением наших знаний о вирусах и патогенезе вирусных инфекций приведут к появлению новых высокоспецифичных и высокочувствительных методов, удобных для клинического применения.

В настоящее время выпускается большое количество коммерческих сертифицированных тест-систем, в том числе и отечественных, для диагностики наиболее распространённых и социально значимых вирусных инфекций. Государственный реестр содержит более 600 диагностических препаратов. Однако далеко не для всех групп вирусов имеются диагностические тест-системы. Например, из большой группы энтеровирусов (более 80 членов) только для определения вирусов полиомиелита имеются тест-системы, в то же время для диагностики ВИЧ-инфекции выпускается более 15 различных наборов.

Литература

1. *Букринская А.Г.* Вирусология. — М.: Медицина, 1986. — 336 с.
2. *Исаева Е.И., Ровнова З.И., Колобухина Л.В. и др.* Этиологическая структура заболеваемости гриппом в 1988–1996 гг. // Эпидемиол. и инфекц. болезни. — 1996. — № 3. — С. 10–14.
3. *Шипулина О.Ю., Шахгильдян В.И., Шипулин Г.А. и др.* Полимеразная цепная реакция в диагностике цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов // Вопр. вирусол. — 1998. — № 2. — С. 91–95.
4. *Averameas S., Ternynck T., Guesdon J.L.* Coupling of enzymes to antibodies and antigens // Scand. J. Immunol. — 1978. — V. 8. — P. 7–23.
5. *Cherry W.B.* Immunofluorescence techniques // In: Manual of clinical microbiology / Eds. E.H. Lennette, A. Balows, W.J. Hausler Jr., J.P. Triant. — 3rd ed. — Washington D.C.: Amer. Soc. Microbiol., 1980. — P. 501–508.
6. *Color* atlas and textbook of diagnostic microbiology / Eds. E.W. Konen, S.D. Allen, W.M. Janda et al. — 5th ed. — Philadelphia: Lippincott–Raven Publishers, 1997. — P. 1177–1265.
7. *Fox J.C., Griffiths P.D., Emery V.C.* Quantification of human cytomegalovirus DNA using the polymerase chain reaction // J. Gen. Virol. — 1992. — V. 73. — P. 2405–2408.
8. *Gardner P.S.* Rapid virus diagnosis by immunofluorescence // Scand. J. Infect. Dis. — 1982. — Suppl. 1. — V. 36. — P. 1146.
9. *Walmsley S., Mazzulli T., Krajden M.* Long-term predictive value of a single cytomegalovirus (CMV) DNA PCR assay for CMV disease in human immunodeficiency virus-infected patients // J. Clin. Microbiol. — 1998. — V. 36. — № 1. — P. 281–283.
10. *Yolken R.H., Lennette D.A., Smith T.F. et al.* Algorithms for detection and identification of viruses // In: Manual of clinical microbiology / Eds. P.R. Murray, E.J. Baron, M.A. Pfaller et al. — 7th ed. — 1999. — P. 843–846.

2.1.5. Иммунопрофилактика вирусных инфекций (*Шахгильдян И.В., Чешик С.Г.*)

Иммунопрофилактика инфекционных болезней (в том числе вирусной этиологии) за годы, прошедшие после создания в 1796 г. первой вакцины против оспы, доказала, что «является одним из важнейших инструментов сохранения здоровья населения и увеличения продолжительности жизни» [6]. Особо значительные успехи в этой области были достигнуты в XX в. Если за весь предшествующий период было со-

здано лишь пять вакцин (в том числе две против вирусных инфекций — натуральной оспы и бешенства), то в XX в. было сконструировано 32 вакцины, в том числе 10 комплексных, против 22 инфекционных заболеваний [6].

В 1974 г. ВОЗ была впервые принята расширенная программа иммунизации (РПИ), предусматривающая проведение вакцинации детей в первый год их жизни против шести распространённых инфекционных заболеваний: кори, полиомиелита, дифтерии, столбняка, коклюша и туберкулёза. В этот период (как отмечено ВОЗ и Детским фондом ООН в их специальном докладе «Вакцина и иммунизация: современное положение в мире», опубликованном в Женеве в 1998 г.) менее 5% детей этого возраста получали прививки против указанных распространённых инфекционных заболеваний [1].

К 1990 г. уже у 80% из 130 млн ежегодно рождавшихся в мире детей проводили вакцинацию против этих инфекций до достижения ими годовалого возраста. За 20 лет, отмечено в указанном докладе ВОЗ, реализация 1-го этапа РПИ позволила ежегодно предотвращать по меньшей мере 3 млн детских смертей. Кроме того, до 750 тыс. детей были спасены от слепоты, инвалидности, умственной отсталости или других видов стойкого нарушения здоровья [1]. Было достигнуто существенное и стойкое снижение заболеваемости и смертности от таких вирусных инфекций, как корь и полиомиелит.

В 1970–1990-х гг. в рамках выполнения РПИ были сформулированы основные положения концепции вакцинопрофилактики этих инфекций [6]:

1) вакцинопрофилактика — наиболее доступный и экономичный способ снижения заболеваемости и смертности от инфекционных заболеваний;
2) каждый ребенок в любой стране имеет право на вакцинацию;
3) выраженный эффект при проведении вакцинопрофилактики может быть достигнут только в тех случаях, когда в рамках календаря прививок иммунизируют не менее 95% детей;
4) детей с хронической патологией следует относить к группе высокого риска при массовых детских инфекциях, в связи с чем их иммунизация должна быть обязательной.

После завершения в 1974–1990 гг. реализации 1-го этапа РПИ в 1991–2000 гг. началось осуществление 2-го этапа. В этот период — помимо дальнейшего расширения проведения вакцинопрофилактики у детей шести указанных выше инфекций — предусматривалось введение иммунизации против гепатита В и краснухи, а также достижение глобальной ликвидации полиомиелита к 2000 г.

Блестящим доказательством эффективности и экономической целесообразности метода активной иммунизации явились результаты глобальной ликвидации натуральной оспы.

Опираясь на опыт борьбы с оспой в бывшем СССР, В.М. Жданов в 1953 г. выдвинул на XI Всемирной ассамблее здравоохранения предложение о глобальной ликвидации этой инфекции. Проведение по инициативе В.М. Жданова массового оспопрививания привело к тому, что с октября 1977 г. в мире не было зарегистрировано ни одного случая этого тяжёлого заболевания. В 1980 г. ВОЗ объявила о завершении программы глобальной ликвидации натуральной оспы. Впервые в истории человечества было ликвидировано инфекционное заболевание в мировом масштабе. Это позволило отменить массовые прививки населения против оспы. В результате стало возможным экономить свыше 1 млрд долл. и избежать поствакцинальных осложнений.

Следует отметить, что несмотря на ликвидацию оспы ВОЗ было принято решение о временном хранении коллекции вируса-возбудителя этой инфекции в России и США. Это обеспечивало возможность проведения научных исследований по созданию новых безопасных вакцин, разработке новых лекарственных препаратов, а также методов и средств диагностики оспы. Такая работа особенно важна в связи с тем, что вирус оспы может служить высокоэффективным поражающим агентом биологического терроризма [5, 6].

В настоящее время в Национальном календаре профилактических прививок предусмотрено проведение в нашей стране вакцинопрофилактики 11 инфекционных заболеваний

(в том числе против гепатита В, полиомиелита, кори, краснухи, эпидемического паротита). В 2010 г. в Национальный календарь была введена вакцина против гемофильной инфекции. Кроме того, ещё против 14 нозологических форм (в том числе бешенства, гепатита А, КЭ, жёлтой лихорадки) осуществляют вакцинацию по эпидемическим показаниям [9]. Прививки против большинства этих инфекций проводят препаратами отечественного производства. Лишь вакцины против краснухи, гемофильной инфекции, а также инактивированная вакцина против полиомиелита закупались в 2011 г. за рубежом. Эти вакцины были зарегистрированы и разрешены к применению в Российской Федерации.

Вместе с тем в отличие от многих стран Европы и США, где в настоящее время введены в календари прививок и осуществляют вакцинацию против ветряной оспы, пневмококковой, ротавирусной, папилломавирусной и некоторых других инфекций, в российском Национальном календаре вакцинация против этих инфекций не предусмотрена. Важно, что работа по расширению этого календаря продолжается (в 2015 г. планируется ввести в календарь вакцинацию против ветряной оспы и пневмококковой инфекции). В то же время в ряде регионов России (Москве, Свердловской, Тюменской, Ярославской обл. и др.) разработаны свои календари профилактических прививок и где уже осуществляют вакцинацию против этих инфекционных заболеваний.

Используемые в Российской Федерации вакцинные препараты для иммунизации против вирусных инфекций могут быть разделены на:

- живые вакцины (против кори, гриппа А и В, эпидемического паротита, полиомиелита, жёлтой лихорадки);
- инактивированные и субъединичные вакцины (против гриппа А и В, КЭ, гепатита А, ВПГ-{1, 2}-инфекций);
- рекомбинантные вакцины и вакцины с искусственным адъювантом (против гепатита В, гепатита А с полиоксидонием, гриппа А и В с полиоксидонием).

Сегодня в России создана уникальная система организации вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний (в том числе вирусной этиологии), признанная ВОЗ как одна из самых эффективных. Она предусматривает ведение государственного учёта и отчётности о проводимых прививках и случаях поствакцинальных осложнений, функционирование специализированных прививочных кабинетов, специальную подготовку больных детей с отягощённым преморбидным фоном к вакцинации, контроль за состоянием коллективного иммунитета населения, создание «холодовой цепи» при транспортировке и хранении вакцин [6].

Федеральным законом Российской Федерации от 17 сентября 1998 г. «Об иммунопрофилактике инфекционных заболеваний» и соответствующими СанПиНами установлены правовые основы государственной политики в этой области. Государством гарантирована доступность профилактических прививок, бесплатное проведение вакцинации против тех инфекций, которые включены в Национальный календарь [5].

О высокой эффективности вакцинации против вирусных инфекций в нашей стране свидетельствуют результаты проведения широкой иммунизации против кори. Уже в 2002 г., когда охват детей первой вакцинацией против этой инфекции в 12-месячном возрасте достиг 98%, а второй (в 6-летнем возрасте) — 85%, показатель заболеваемости корью составил 0,42 на 100 тыс. населения (заболело 609 человек). Никогда раньше таких низких показателей в стране зарегистрировано не было [9]. В 2005 г. заболело корью только 416 человек (показатель на 100 тыс. населения — 0,29), в том числе 88 детей до 14 лет (0,38 в расчёте на 100 тыс. детского населения). Снижение в результате вакцинации уровня заболеваемости корью до спорадических случаев, наличие в стране высокоэффективной отечественной живой коревой вакцины, хорошо организованный эпидемиологический надзор за этой инфекцией позволили в 2002 г. начать реализацию Национальной программы ликвидации кори в стране [9]. К сожалению, в осуществлении этой программы в последние годы имели место определённые недостатки (главным образом, в организации иммунопрофилактики взрослого населения).

В результате, когда в 2011 г. резко увеличилось число завозных случаев кори из стран Европы и Азии, показатель заболеваемости этой инфекции в стране вырос до 4,4 на 1 млн населения, что потребовало оперативного устранения имеющихся недостатков в борьбе с этим заболеванием.

Ещё более впечатляющие результаты достигнуты в результате успешной реализации программы ликвидации полиомиелита в Российской Федерации. Проведение в 1996–1999 гг. Национальных дней иммунизации против этой инфекции с ежегодным охватом вакцинацией отечественной живой оральной вакциной около 4 млн детей позволило уже в 2001 г. направить в Европейское бюро ВОЗ документацию о сертификации Российской Федерации как страны, свободной от этого тяжёлого инфекционного заболевания. Европейский регион (в том числе и Россия) 21 июня 2002 г. был объявлен свободным от циркуляции дикого вируса полиомиелита [2, 6]. Однако очевидно, что и сегодня необходимо продолжение усилий по поддержанию статуса России как страны, свободной от полиомиелита. Следует иметь в виду возможность заноса вируса полиомиелита из эндемичных территорий (как это произошло во время вспышки этой инфекции, вызванной диким вирусом в Республике Таджикистан в 2010 г., когда в 8 субъектах Российской Федерации были выявлены случаи заболевания полиомиелитом), реверсию вирулентности у вакцинных штаммов этого вируса [2, 9]. Благодаря оперативно проведённым в 2010–2011 гг. дополнительным мероприятиям по иммунизации детей эпидситуация в стране стабилизировалась, и в августе 2011 г. был вновь подтверждён статус России как страны, свободной от полиомиелита. Внедрение с 2008 г. иммунизации детей 1-го года жизни инактивированной вакциной против полиомиелита позволило решить проблему возникновения вакиноассоциированных случаев этой инфекции. С 2009 г. не было зарегистрировано ни одного такого случая.

Большие успехи в снижении заболеваемости в Российской Федерации острым гепатитом В (ОГВ) во многом достигнуты благодаря реализации в стране широких программ вакцинации против этой инфекции [11, 12]. В 1997 г. в Национальный календарь прививок введена вакцинация против гепатита В новорождённых детей (в 2005 г. было привито 96,7% родившихся в стране детей), в 2001 г. — подростков 13 лет (ранее не болевших и не привитых против гепатита В), осуществлялась широкая иммунизация лиц, составляющих группы высокого риска заражения вирусом гепатита В. Во многом благодаря этому показатели заболеваемости ОГВ в стране снизились с 43,0 (в 1999 г.) до 7,0 (в 2005 г.) на 100 тыс. населения; в Москве с 61,1 до 5,2 соответственно; в Свердловской обл. (где к началу 2006 г. было привито 22,6% населения, больше, чем в каких-либо других административных территориях) — с 89,5 до 4,4. Проведение вакцинации против гепатита В заметно отразилось и на уровне выявляемых ежегодно носителей HBsAg (95,7 на 100 тыс. населения в 2000 г. и 50,3 в 2005 г.), показателях летальности у больных ОГВ.

Реализация в 2006–2011 гг. в Российской Федерации приоритетного Национального проекта «Здоровье» позволила добиться дальнейших крупных успехов в борьбе с гепатитом В. В эти годы, по данным Роспотребнадзора, в стране было привито 57,2 млн человек в возрасте до 55 лет. В результате показатели заболеваемости ОГВ уменьшились с 8,6 на 100 тыс. населения в 2005 г. до 1,7 — в 2011 г., в котором был зафиксирован самый низкий показатель заболеваемости этой инфекцией за все годы её регистрации. В 2011 г. было отмечено всего 38 случаев ОГВ среди детей до 17 лет (показатель составил 0,16 на 100 тыс. детского населения). Одновременно, по сведениям Роспотребнадзора, в период реализации Национального проекта «Здоровье» было вакцинировано против краснухи 37,5 млн детей и женщин до 25 лет. В результате заболеваемость этой инфекцией уменьшилась с 100,8 на 100 тыс. населения в 2005 г. до 0,24 — в 2011 г. Также выросло число привитых людей против гриппа с 27,7 млн человек в 2005 г. до 37,2 млн — в 2011 г.

В ближайшем будущем ожидается разработка и широкое использование в практике новых вакцин против ряда распространённых вирус-

ных инфекций (часть таких вакцин уже создана). Например, актуальным является применение вакцины против ротавирусной инфекции, имеющей широкое распространение в раннем детском возрасте (40–60% тяжёлых диарей у детей этой возрастной группы, требующих госпитального лечения, обусловлены ротавирусами). Остро стоит вопрос о вакцинации против ЦМВ-инфекции, ветряной оспы, энтеровирусных заболеваний, играющих существенную роль среди причин младенческой смертности [9, 10].

Есть все основания полагать, что в ближайшие 20 лет существенно расширится число инфекций, контролируемых с помощью вакцин, и в Национальный календарь профилактических прививок в недалеком будущем будут включены новые вакцинные препараты [3, 8]. Предполагается, что уже в первой половине текущего столетия в расширенном календаре прививок развитых стран будет 27, а развивающихся — 37 вакцин, что позволит контролировать значительно большее число инфекций (в том числе вирусной этиологии) [6]. При этом всё более широкое применение будут получать комбинированные вакцины (например, корь–паротит–краснуха, АКДС-гепатит В, гепатит А–гепатит В), которые сейчас используются недостаточно широко [12].

Естественно, возникает вопрос, *как иммунная система человека будет реагировать на введение такого большого числа вакцин*. Удачный ответ на этот вопрос дали американские педиатры. Они считают, что «новорождённые сразу после рождения с вдыхаемым воздухом, с пищей и за счёт контакта с окружающей средой получают почти одномоментно огромное количество антигенов, в том числе и безусловных патогенов, и при этом почему-то ни у кого не возникает опасения за их иммунную систему» [9]. Сегодня накоплены убедительные данные, свидетельствующие о том, что побочные эффекты и осложнения на введение комбинированных многокомпонентных вакцин не суммируются и бывают такими же, как и при введении моновакцин [9, 10].

В данный момент именно с широким применением вакцин связаны большие успехи в борьбе с инфекционными заболеваниями (в том числе с инфекциями вирусной этиологии), глобальная ликвидация некоторых из них в последние годы. Однако важно существование сегодня отчётливой вакцинозависимости населения. В связи с этим прекращение иммунизации против той или другой инфекции, снижение её объёма при регистрации только спорадических случаев болезни может привести к отчётливому (иногда очень существенному) подъему уровня заболеваемости [6, 8, 12].

Наличие при введении вакцин определённых побочных реакций, редких поствакцинальных осложнений хорошо известно. Разработаны эффективные меры, позволяющие значительно уменьшить их число, предупредить их появление [3, 8]. Следует согласиться с точкой зрения отечественных педиатров, считающих, что формирование невосприимчивости после вакцинации достигается введением микроорганизмов или их фрагментов, лишенных патогенных свойств, поэтому реакция на введение вакцины по тяжести не может идти ни в какое сравнение с естественной инфекцией после встречи с диким высоковирулентным штаммом возбудителя [10].

Нет сомнений, что всё более расширяющееся применение вакцин против «старых» и новых инфекционных болезней (в том числе вызванных патогенными для человека вирусами) — магистральный путь успешной борьбы с ними.

Литература

1. *Вакцины* и иммунизация: современное положение в мире. — Женева: ВОЗ и Детский фонд ООН, 1998. — 179 с.
2. *Грачёв В.П.* Разработка и практическое применение вакцин для профилактики актуальных вирусных инфекций // Вопр. вирусол. — 2005. — № 3. — С. 32–36.
3. *Медуницын Н.В.* Вакцинология. — М.: Триада-Х, 2004. — 448 с.
4. *Михеева И.В., Тарасов В.Н.* Совершенствование организации вакцинопрофилактики — необходимое условие обеспечения социальной безопасности // Эпидемиол. и вакцинопроф. — 2003. — № 6. — С. 32–35.
5. *Онищенко Г.Г.* Иммунопрофилактика как инструмент сохранения здоровья населения и увеличения продолжительности жизни // Эпидемиол. и инфекц. болезни. — 2004. — № 6. — С. 4–8.

6. *Онищенко Г.Г.* Иммунопрофилактика — достижение и задачи по дальнейшему совершенствованию // Журн. микробиол. — 2006. — № 3. — С. 58–62.
7. *Основные* направления профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний. Матер. X Всерос. съезда эпидемиологов, микробиол. и паразитологов. — М.: Икар, 2012. — 87 с.
8. *Таточенко В.К., Озерецковский Н.К, Фёдоров А.М. и др.* Иммунопрофилактика: Справ. — М.: Серебряные нити, 2005. — 192 с.
9. *Учайкин В.Ф.* Национальный календарь профилактических прививок: достоинства и недостатки // Дет. инфекц. — 2004. — № 2. — С. 4–8.
10. *Учайкин В.Ф., Шамшева О.В.* Руководство по клинической вакцинологии. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 592 с.
11. *Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г.* Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М.: ГОУ ВУНМЗ МЗ РФ, 2003. — 384 с.
12. *Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Хухлович П.А. и др.* Современные эпидемиологические особенности и состояние вакцинопрофилактики гепатита В в Российской Федерации // Дет. инфекц. — 2005. — № 2. — С. 3–10.

2.1.6. Дезинфекция в борьбе с вирусными инфекциями (*Носик Д.Н., Носик Н.Н.*)

В настоящее время, как и десятилетия до этого, около 80% всех инфекционных заболеваний приходится на вирусные инфекции, многие из которых носят эпидемический характер.

Борьба с инфекционными заболеваниями вообще и вирусными в частности проводится по двум основным направлениям, одно из которых предусматривает предупредительные мероприятия (как эпидемические, так иммунологические), а другое — лечебные (этиотропные противовирусные препараты, неспецифические противовирусные и иммуномодулирующие препараты, вакцинация). Профилактическое направление включает в себя комплекс эпидемических мероприятий, в том числе карантинные меры и дезинфекцию, и проведение вакцинации для создания коллективного иммунитета в отношении конкретных вирусных инфекций. В борьбе с вирусными инфекциями, особенно с теми, которые носят эпидемический характер, основная тяжесть пока приходится на предупредительные меры, среди которых важное место занимает дезинфекция. Возрастают требования к вирулицидным свойствам средств, применяемых для дезинфекции. Разработка эффективных средств, обладающих такими свойствами, является важным и необходимым направлением в борьбе с вирусными инфекциями [4, 5].

Вирулицидность — это способность средства инактивировать вирус во внешней среде, т.е. в период, пока вирус находится вне живой клетки.

Дезинфекция включает мероприятия, направленные на уничтожение патогенных и условно-патогенных микроорганизмов во внешней среде (в том числе и на изделиях медицинского назначения).

Задачей дезинфекции является предупреждение или ликвидация процесса накопления, размножения и распространения возбудителей заболеваний путём их уничтожения или удаления на объектах и предметах, обеспечивая этим прерывание передачи заразного начала от больного к здоровому [6]. Различают дезинфекцию профилактическую и очаговую. Первую проводят при отсутствии выявленного источника инфекции для защиты людей от возможного заражения, вторую — в случае возникновения инфекционного заболевания или подозрения на него и подразделяют на текущую и заключительную.

Области применения методов обеззараживания вирусов:

- дезинфекция в быту (в дошкольных и школьных учреждениях, бассейнах, банях, рынках);
- дезинфекция в медицинских учреждениях (предметы ухода за больными, объекты медицинского назначения, поверхности, воздух, утилизация медицинских отходов);
- дезинфекция в сфере производства лекарственных средств (меры по безопасности продуктов при производстве препаратов: 1) из крови и плазмы человека; 2) на основе клеточных культур человеческого и животного происхождения; 3) животного происхождения);

- дезинфекция в пищевой промышленности;
- дезинфекция на транспорте;
- обеззараживание воды (сточных вод, питьевой воды, открытых водоёмов, индивидуальных запасов воды, питьевых очистительных установок, водопроводных очистительных сооружений, плавательных бассейнов, бань, аквапарков);
- обеззараживание дыхательных приборов подводников;
- дезинфекционные мероприятия в очагах опасных вирусных инфекций.

На эффективность дезинфекции влияет ряд факторов, которые надо учитывать при проведении дезинфекционных мероприятий:

1) физико-химические свойства дезинфектанта, такие как вирулицидные свойства, растворимость в воде, концентрация, кислотность, температура и ряд других;
2) свойства вируса, определяющие характер дезинфекционных мероприятий (патогенность для человека и животных, механизмы и пути передачи инфекции, устойчивость к дезинфицирующим средствам).

Вирусы обладают разной устойчивостью к действию физических и химических факторов, устойчивость которых определяется их структурой и химическим составом. Безоболочечные вирусы в целом более устойчивы к дезсредствам, чем оболочечные.

В процессе проведения дезинфекции следует учитывать: особенности обрабатываемых объектов (свойства материалов, сложность конструкции, степень загрязнения органическими веществами); способы дезинфекционной обработки (протирание, погружение, орошение, аэрозольная обработка и т.п.); время обработки.

Дезинфицирующее средство должно инактивировать максимальное количество видов патогенных микроорганизмов (т.е. обладать бактерицидным, фунгицидным, вирулицидным действием, в том числе и к простейшим, и т.п.) и в то же время не быть токсичным и агрессивным в отношении объектов применения. Желательно, чтобы оно включало моющие свойства.

Дезинфицирующее средство как вирулицидный агент должно инактивировать вирус (подавлять инфекционность) не менее чем на 4 $\lg(TCID_{50})$, т.е. не менее чем на 99,99%, или полностью, если титр исходного вируса менее 4 $\lg(TCID_{50})$ [2, 5].

Основными точками приложения дезинфектантов могут быть: повреждение клеточной стенки (пенициллин); изменение проницаемости клеточной стенки (фенолы, детергенты); изменение коллоидальной природы протоплазмы (температура, облучение); ингибирование ферментативной активности (хлор, бром, окисляющие агенты), а применительно к вирусам — повреждение белково-липидной оболочки или нарушение её проницаемости; дезинтеграция вириона; нарушение целостности нуклеиновой кислоты в составе вирусного генома.

Большое разнообразие вирусов, многочисленность форм их архитектоники обусловливают большие вариации в устойчивости вирусов к различным воздействиям: физическим, химическим, биологическим.

Наиболее универсальны дезсредства, действующим началом которых являются активный хлор, перекиси, формальдегиды и ряд других. Однако они токсичны, и идёт постоянный поиск более активных и менее токсичных средств дезинфекции.

Вирусы, связанные с биологическими жидкостями, в частности с кровью (вирусы парентеральных гепатитов, ВИЧ), экранируются белками крови и поэтому становятся менее доступны воздействию дезинфектантов. Это определяет необходимость использования для инактивации вирусов в сгустках крови, в пропитанном кровью перевязочном материале или ткани более активного и длительного воздействия дезинфектанта.

Для дезинфекции используют средства из различных химических групп.

Надкислоты — препараты на основе надуксусной и надмуравьиной кислот, обладают сильными окислительными свойствами. Они оказывают быстрое действие на все микроорганизмы, легко смешиваются с водой и спиртом и сохраняют активность в присутствии органических веществ. Их можно использовать в качестве химического стерилянта. Механизм их действия — разрушение клеточных мембран

и денатурация белков. К недостаткам следует отнести коррозирующее действие на металлические изделия медицинского назначения и нестабильность при разведении.

Альдегиды — препараты на основе глутарового или янтарного альдегида. Ранее широко применялся формальдегид (40% водный раствор — формалин). Возможно использование в качестве химического стерилянта, если время обеззараживания 10–12 ч. Уровень дезинфекции: от среднего до высокого. Достоинства: отсутствие или низкая коррозийная активность в отношении металлических изделий, отсутствие резких запахов, широкий спектр антимикробного действия. Недостатки: способность фиксировать органические загрязнения, дезинфекцию необходимо проводить в отсутствии пациентов, персонал должен применять средства защиты.

Фенолы — уровень дезинфекции: от низкого до среднего, сохраняет активность в присутствии органических веществ. Имеют ограниченное применение. Недостатки: токсическое и возможно канцерогенное действие, сильный запах.

Кислородсодержащие соединения являются сильными окислителями и за счёт образования свободных радикалов вызывают нарушение липидной оболочки, ДНК и других компонентов клетки (перекись водорода). В применяемых концентрациях обладают широким спектром активности, не имеют запаха и быстро распадаются на нетоксические продукты. Недостатки: высокая тканевая токсичность, местно-раздражающее действие. Перекись водорода вызывает коррозию металлов и обесцвечивание тканей.

Поверхностно-активные вещества — четвертично-аммониевые соединения — соединения аммония, у которых 4 валентности азота из 5 заняты радикалами. Эти соединения имеют широкий спектр активности. Однако они малоэффективны в отношении вирусов (особенно оболочечных) и микобактерий. Кроме того, четвертично-аммониевые соединения третьего поколения и ниже легко теряют значительную часть своей активности в жёсткой воде, при обработке марли, ваты и т.п.

Гуанидины — сходны по своей активности с четвертично-аммониевыми соединениями. Одно из производных гуанидина и наиболее широко применяемое — хлоргексидин (*Chlorhexidinum*): 1,6-ди-(пара-хлорфенилгуанидо)-гексан. Выпускается в виде биглюконата (*Chlorhexidinibigluconas*). Антисептик. Синонимы и торговые марки хлоргексидина: Дезихэнд, Дезискраб, Дезин, Гибитан, Гексикон.

Для испытания и экспертной оценки вирулицидной активности дезинфицирующих средств разработаны методики, позволяющие определить эффективность и спектр вирулицидных свойств дезсредств. Для этих целей используют в качестве тест-вирусов вакцинный штамм Сэбина вируса полиомиелита 1-го серотипа (РНК-содержащий вирус) и аденовирус человека С серотип 5 (ДНК-содержащий вирус). Эти вирусы были отобраны как одни из наиболее устойчивых к физико-химическим воздействиям (в значительной мере это обусловлено отсутствием у них белково-липидной оболочки). Основным критерием дезсредства должна быть его способность подавлять инфекционность тест-вирусов на исследуемых объектах не менее чем на 4 $\lg(TCID_{50})$. Критерием вирулицидной активности дезсредств (действующих субстанций) для других тест-вирусов является отсутствие инфекционности, определяемое современными методами индикации. Степень инактивации тест-вируса определяют в чувствительных модельных системах по подавлению инфекционной, ЦПД либо бляшкообразующей активности вируса в культуре клеток, или по отсутствию маркёров инфицирования, или по специфической гибели лабораторных животных (белых мышей) и др. Для получения более точных результатов тест-вирус следует использовать с максимальным титром [2, 10].

Дезинфекция в лечебно-профилактических учреждениях. Ежегодно в стране производится десятки миллионов хирургических вмешательств и инвазивных манипуляций. Появление технических возможностей визуализировать органы и ткани, т.е. эндоскопов, резко расширило возможности и точность диагностики, а впоследствии и лечения. Быстрый прогресс в развитии эндоскопической техники привёл к созданию технически сложных и соответственно дорогих приборов, требующих

бережного отношения и подготовленного персонала. Расширение сфер применения эндоскопов и количества эндоскопических манипуляций поставило на повестку дня определение риска передачи инфекционного возбудителя от пациента к пациенту, а также персоналу, обслуживающему эндоскопы.

При каждом таком контакте хирургический инструмент или эндоскоп вступает в контакт со стерильными тканями или слизистыми больного, и возникает опасность инфицирования. Более того, имеется опасность передачи инфекции от одного лица к другому, т.е. появляются условия для внутрибольничного распространения инфекции, в том числе вирусной: HBV, HCV, ВИЧ и др.

Обеспечение безопасности: дезинфекция высокого уровня и стерилизация. Эндоскопы (и инструменты к ним) относятся к изделиям медицинского назначения, которые контактируют со слизистыми оболочками и/или проникают в стерильные ткани и полости организма. В зависимости от того, вводится ли эндоскоп в естественные полости без нарушения слизистых (например, гастроскопия) или же происходит нарушение слизистых или кожных покровов (например, лапароскопия), проводят дезинфекцию высокого уровня или же стерилизацию.

В 1968 г. американский исследователь Э.Г. Сполдинг (Spaulding) представил простую схему подхода к дезинфекции и стерилизации инструментов и средств ухода за больными, которая и легла в основу принципов инактивации патогенных возбудителей. Он предложил разделять медицинский инструментарий и предметы ухода за больными на 3 категории в зависимости от риска инфицирования ими:

- критичные — с высоким риском инфицирования (к ним относятся предметы, нарушающие целостность покрова и проникающие в стерильные ткани или в кровяное русло; в эту категорию попадают хирургические инструменты, катетеры, имплантаты и др.);
- полукритичные — контактирующие только с неповреждёнными слизистыми и кожей;
- некритичные — контактирующие только с неповреждённой кожей, но не со слизистыми, или предметы, окружающие больного или персонал.

В зависимости от этого применяется тот или иной уровень дезинфекции (высокий, промежуточный или низкий) или проводится стерилизация.

Под дезинфекцией высокого уровня понимается дезинфекция, при которой на неживых объектах уничтожаются патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, в том числе и вирусы, такие как вирусы парентеральных гепатитов, ВИЧ, но бактериальные споры уничтожаются неполностью (по версии ФМБА — это стерилянт, применяемый в более короткой экспозиции для достижения 6 lg ингибирования микобактерий).

Стерилизация — это процесс, при котором уничтожаются или удаляются все формы патогенной флоры. Стерилизация осуществляется физическими или химическими методами, такими как пар под давлением, сухой жар, плазма, и жидкими химическими агентами [8].

Естественно, что со временем схема Сполдинга подверглась и подвергается модификации, так как во многих случаях полукритичные приборы должны трактоваться как критичные. Например, гастроскоп при обычной гастроскопии — полукритичный, а при взятии биопроб из изъязвлений — как критичный.

Особое внимание следует уделять обеззараживанию эндоскопов (гастроскопов, бронхоскопов) при манипуляциях у пациентов с вирусными гепатитами или ВИЧ-инфекцией. Установлено, что при малейшем нарушении процедуры дезинфекции эндоскопов возможна передача инфекции [1, 7]. У нас в стране приняты понятия «дезинфекция высокого уровня» и «стерилизация» применительно к обработке эндоскопов. Поэтому для обработки эндоскопов следует использовать только те дезинфицирующие средства, которые предназначены именно для этих целей.

Дезинфекция и стерилизации при прионных инфекциях. Вопросы дезинфекции имеют особое значение при прионных заболеваниях в связи с их особенностями, такими как трансмиссивность, возможность прорыва межвидового барьера (т.е. передачи от животного к че-

Таблица 2.1.9

Эффективность процесса стерилизации для инактивации прионов (по данным ВОЗ)

Неэффективная (ингибирование менее чем 3 lg в течение 1 ч)	Эффективная (ингибирование более чем на 3 $lg_в$ течение 1 ч)
Автоклавирование при стандартных условиях (121 °С × 15 мин)	Автоклавирование при 121–132 °С в течение 1 ч (стерилизация паром)
Кипячение	Автоклавирование при 121 °С × 30 мин (prevacuumsterilizer)
Сухой жар	Автоклавирование при 134 °С × 18 мин (prevacuumsterilizer)
Оксид этилена	Щёлочь (NaOH), 0,09 N или 0,9 N в течение 2 ч + автоклавирование при 121 °С × 60 мин
Формальдегид	
Перекись водорода газообразная плазма Sterrad 100S (ASP)	Перекись водорода газообразная плазма Sterrad NX
Ионизирующая радиация	Radiofrequencygasplasma
Микроволновое облучение	2% додецилсульфат натрия + 1% уксусная кислота + автоклавирование при 121 °С × 15–30 мин
УФ-облучение	Vaporized hydrogen peroxide, 1,5–2,0 мг/л (пары перекиси водорода)

ловеку), трудность прижизненной диагностики, ограниченные возможности профилактики, отсутствие лечения, длительный инкубационный период (1,5–20 лет), бессимптомное течение, медленно прогрессирующий характер течения болезни (это т.н. «медленная инфекция»), неизбежность летального исхода и чрезвычайная устойчивость патогенного агента к физико-химическим воздействиям.

Поэтому разработаны общие защитные меры при подозрении на контаминацию прионами, меры обработки медицинского инструмента и оборудования. ВОЗ рекомендует следующие три пути обеззараживания температурно-устойчивого инструментария при подозрении на его контаминацию прионами.

1. Погрузить в поднос, содержащий 1 N NaOH, и стерилизовать автоклавированием при 121 °С в течение 30 мин, ополоснуть в воде и затем подвергнуть обычной стерилизации.
2. Погрузить в 1 N NaOH или в гипохлорит натрия на 1 ч. Перенести в воду и затем автоклавировать при 121 °С в течение 1 ч, очистить и затем подвергнуть обычной стерилизации.
3. Погрузить в 1 N NaOH или в гипохлорит натрия на 1 ч, перенести в открытую ёмкость и автоклавировать при 121 °С в обычном паровом автоклаве или при 134 °С в *porous-loaded* автоклаве в течение 1 ч, промыть и подвергнуть обычной стерилизации [9, 11].

Эффективность процесса стерилизации прионов и эффективность дезинфицирующих средств представлены в табл. 2.1.9, 2.1.10.

Таблица 2.1.10

Эффективность дезинфицирующих средств при инактивации прионов

Неэффективная (ингибирование менее чем 3 lg в течение 1 ч)	Эффективная (ингибирование более чем на 3 lg в течение 1 ч)
Ацетон	Щелочной детергент (специальная формула)
Этиловый спирт (50–100%)	Хлор (1,1%)
Щелочной детергент (специальная формула)	Медь (0,5 мМ/л) и перекись водорода (100 мМ/л)
Аммоний (1,0 М)	Ферментативный детергент (специальная формула)
Диоксид хлора (0,005%)	Гуанидинтиоцианат (13 М)
Ферментативные детергенты	Перекись водорода (59%)
Формальдегид (3,7%)	–
Глутаральдегид (5,0%)	–
Соляная кислота (1,0 N)	–

Продолжение табл. ↳

Окончание табл. 2.1.10

Неэффективная (ингибирование менее чем 3 lg в течение 1 ч)	**Эффективная (ингибирование более чем на 3 lg в течение 1 ч)**
Перекись водорода (0,2; 3; 6; 30 и 60%)	–
Йод (2%)	–
Ортофталевый альдегид (0,55%)	–
Перуксусная кислота (0,2–19%)	–
Фенол (в доступных концентрациях)	–
Перманганат калия (0,1–0,8%)	–
Четвертично-аммониевые соединения	–
Додецилсульфат натрия (1–5%)	–
Дезоксихолат натрия (5%)	–
TEGO (додецил-ди(аминоэтил)-глицин) (5%)	–
Тритон X-100	–
Мочевина (4–8%)	–

Литература

1. *Гренкова Т.А., Селькова Е.П., Алёшин В.А. и др.* Оценка эффективности системы эпидемиологической безопасности манипуляций гибкими эндоскопами в учреждениях здравоохранения // Стерилизация и госпитал. инфекц. — 2009. — № 2. — С. 10–16.
2. *Методические* указания по изучению и оценке вирулицидной активности дезинфицирующих средств. МУ.3.5.2431-08. — М., 2010. — 39 с.
3. *Носик Н.Н., Носик Д.Н., Дерябин П.Г. и др.* Вопросы безопасности и вирулицидные свойства дезинфицирующих средств // Дезинфекц. дело. — 2006. — № 3. — С. 33–36.
4. *Носик Н.Н., Носик Д.Н.* Вопросы безопасности и вирусные инфекции // Дезинфекция, антибиотики. — 2010. — № 1. — С. 30–35.
5. *Носик Н.Н., Носик Д.Н.* Вирусные инфекции и дезинфекция // РЭТ-инфо. — 2006. — № 3. — С. 13–17.
6. *Рекомендации* для медицинских работников // В сб.: Эпидемиол. и дезинфектол. обоснования рационал. выбора средств и режимов дезинфекции и стерилизации в леч.-проф. учр. — М., 2006.
7. *Hanson P.J., Gor D., Clarke J.R. et al.* Recovery of the human immunodeficiency virus from fibreoptic bronchoscopes // Thorax. — 1991. — V. 46. — P. 410–412.
8. *Rutala W.A., Weber D.J.* The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, СДС. — 2008. — 48 p.
9. *Rutala W.A., Weber D.J.* Guideline for Disinfection and Sterilization of Prion-Contaminated Medical Instruments // Inf. Control. Hosp. Epidemiol. — 2010. — V. 31. — № 2. — P. 107–117.
10. *EN 14476.* Chemical disinfectants and antiseptics. Virucidal quantitative suspension test for chemical disinfectants and antiseptics used in human medicine. Nest methods and requirements (phase 2/step 1) // ICS 11.080.20, April 2005.
11. *WHO* Infection Control. Guidelines for Transmissible Spongiform Encephalopathies. Report of a WHO consultation. — Geneva, Switzerland, 23–26 March, 1999.

2.2 Вирусологические методы

2.2.1. Классические методы

2.2.1.1. Сбор, хранение и транспортировка полевого материала (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В.*)

Мониторинг природных очагов вирусных инфекций является необходимым элементом системы предупреждения вспышек связанных с ними заболеваний и обеспечения противоэпидемической/противоэпизоотической защиты территории [3, 10, 12]. Такого рода исследования на регулярной основе в масштабах Северной Евразии проводились в бывшем СССР с начала 1960-х годов (см. пар. 1.1.3). Опыт, накопленный за прошедший период, продолжает применяться для этих же целей и в условиях современной России [6, 9].

В чисто техническом плане мониторинговые исследования можно разбить на ряд технологических этапов. Однако следует помнить о том, что лабораторные методы исследований являются естественным продолжением полевых и было бы совершенно неверно рассматривать последние как некую методическую отдельность, призванную снабдить лаборатории «сырьём для производства научного продукта». Полевые и лабораторные методы исследований неразрывно связаны друг с другом в единый технологический комплекс. Методы сбора и хранения полевого материала существенно зависят от того, какие конкретные методики предполагается использовать для дальнейшей его обработки в лаборатории, и, наоборот, корректный учёт условий сбора и хранения полевого материала может повысить качество реализации лабораторных методов.

Сбор комаров (*Diptera, Culicidae*) [3, 5, 9, 11, 12] проводят различными методами, и в каждом случае необходимо понимать характерные черты отлавливаемой субпопуляции комаров. Например, отлов энтомологическими сачками позволяет отлавливать как самок (главным образом, ненапитавшихся), так и самцов. В целях унификации результатов сбора следует учитывать число взмахов, описывающих восьмерку.

Лов «на себе» или на животных осуществляют эксгаустерами. Простейший эксгаустер можно изготовить из небольшой стеклянной банки с полиэтиленовой крышкой. В крышку врезается отрезок стеклянной трубки диаметром 10–12 мм и длиной 50–70 мм. Наружным отверстием трубки накрывают севшего комара и добиваются, чтобы он залетел по трубке в банку; выбраться из банки ему мешает внутренний конец трубки. Эффективность функ-

ционирования эксгаустера можно повысить, если дополнить его ещё одной трубкой, присоединённой одним концом к вакуумному устройству, что делает захват насекомого более надёжным («вакуумное устройство» можно заменить всасыванием воздуха через рот). При ловле на себе отлавливают исключительно питающихся кровью самок.

Поскольку днём основная масса комаров находится на днёвках в затенённых влажных местах, в это время используют ловушки под говорящим названием «волчья яма»: достаточно крупная емкость с узким горлом (канистра, бидон, бутылка и т.п.) устанавливается таким образом, чтобы горлышко находилось на уровне земли. После скопления там комаров, достаточно быстро закрыть горлышко. С помощью «волчьих ям» отлавливают самцов и ненапитавшихся самок.

Чрезвычайно высокой эффективностью обладает метод сбора комаров на днёвках в помещениях (особенно в скотниках) с помощью автоматического аспиратора. Последний представляет собой заплечный или внешний стационарный вентилятор, гонящий воздух по гибкому шлангу, конец которого оператор может подносить к поверхностям, «засиженным» комарами. Даже несильная струя воздуха способна захватить сидящего комара и увлечь его в гибкий шланг, на конце которого имеется съёмная сетчатая насадка, задерживающая насекомых. Струя воздуха, прижимающая комаров к сетке, не позволяет им улететь до тех пор, пока оператор не закроет насадку крышкой и не выключит устройство. По нашему опыту, в условиях юга европейской части России, где в помещениях для скота массово днюют *Anopheles messeae* (ранее — *An. maculipennis*), с помощью автоматического аспиратора опытному оператору за несколько минут удаётся собрать до тысячи особей комаров с 1 км^2. Более 95% днюющих на потолках *An. messeae* составляют напитавшиеся самки, готовящиеся к яйцекладке.

Хорошие результаты сбора комаров (особенно орнитофильных видов) обеспечивают специальные всасывающие ловушки, работающие в автоматическом режиме. В качестве привлекающего комаров фактора применяют свет ультрафиолетового диапазона («продвинутые» модели автоматически включаются при наступлении темноты), специальные химические вещества-атрактанты и/или углекислый газ. В этом случае отлавливают самок, находящихся в поиске прокормителя.

Живых комаров можно сохранять около 1 сут в сетчатых садках, которые изготавливают из марли или мельничного газа. Садок с живыми комарами обвёртывают влажной тканью и помещают в прохладное место. Наружная обертка не должна высыхать, но нельзя допускать и появления в садке капельной влаги.

Усыпление комаров следует производить дымом от тлеющих объектов растительного происхождения (можно использовать табачный дым). Категорически запрещается использовать для усыпления комаров эфир или спирт, что является обычной практикой при энтомологических исследованиях, поскольку жирорастворяющие агенты могут снизить инфекционность оболочечных вирусов, а следовательно, уменьшить эффективность их последующей изоляции. Усыплённых комаров раскладывают на чашке Петри и проводят их максимально полное таксономическое определение, используя увеличительные приборы (лупу или бинокулярный микроскоп). Для сохранения холодовой цепочки рекомендуется использовать специальные охлаждающие столики. Если определение видовой принадлежности комаров на месте невозможно, то для последующего определения оставляют 10% комаров каждого сбора в энтомологические «матрасы» — плоские картонные коробочки, выложенные изнутри ватой или марлей (как со стороны дна, так и со стороны крышки). Закладки части собранных комаров в матрасы вообще рекомендуется делать постоянно в целях самоконтроля и сопоставления результатов экспедиционных определений с данными камеральной обработки полевых материалов. Комары разбиваются на пробы по 100–200 особей.

Личинок и куколок комаров собирают в водоёмах — местах выплода конусообразным сачком с длинным куполом, сшитым из хорошо фильтрующего материала. Рекомендуемый размер пула преимаго: 100–500 особей.

Хранение и транспортировка образцов осуществляется либо в термостатированных контейнерах с сухим льдом (–70 °С), либо в сосудах Дьюара с жидким азотом (–196 °С).

Сбор мокрецов (*Diptera, Ceratopogonidae*) [4, 11, 12] осуществляют в целом так же, как и комаров. Численность мокрецов всегда заметно ниже численности комаров (за исключением сырых пещер). Наиболее эффективны методы сбора «на себе» или автоматическим аспиратором из дупел деревьев и расщелин скал, с потолков помещений и сводов пещер. Мокрецы пулируются по 100–200 особей. Хранение и транспортировка — либо в термостатированных контейнерах с сухим льдом (–70 °С), либо в сосудах Дьюара с жидким азотом (–196 °С).

Сбор москитов (*Diptera, Phlebotomidae*) [11, 12, 14] — дополнительно к методам сбора, описанным выше для комаров и мокрецов, — осуществляют с помощью специальных норных ловушек в форме конуса или воронки, которые устанавливают над входом в нору мелкого животного раструбом вниз и слегка прикапывают; на верхний конец конуса одевают мешок из мельничного газа, снабжённый тесёмками для завязывания. На одну колонию песчанок обычно выставляется 10–50 таких ловушек. Не следует использовать для лова москитов различные «липучки», часто встречающиеся у энтомологов, поскольку липкий слой материала непригоден для лабораторного обследования. Москиты объединяются по 100–400 особей. Хранение и транспортировка — либо в термоконтейнерах с сухим льдом (–70 °С), либо в сосудах Дьюара с жидким азотом (–196 °С).

Сбор иксодовых клещей (*Parasitiformes, Ixodidae*) [3, 11, 12, 15, 18], подстерегающих прокормителей на пастбищах, проводят на т.н. «флаг» или «волокушу», которые изготавливают из куска светлой фланелевой или вафельной ткани размером 60 × 100 см. Передний край прикрепляют к рукоятке (в случае «флага») или краевой рейке с привязанной к ней веревкой (для «волокуши»). Флагом осуществляют плавное «кошение» растительности, а волокушу тащат за собой со скоростью обычного пешеходного движения. Через фиксированное количество шагов (10–100 в зависимости от плотности популяции клещей) исследователи останавливаются и подсчитывают прикрепившихся клещей. Собирать клещей на флаг или волокушу лучше утром, с момента высыхания росы и до наступления жары, а вечером — после спада дневной жары. В пасмурные недождливые дни сбор клещей можно проводить практически весь световой день. Маршрут движения сборщиков картографируется либо на бумажном носителе в масштабе не более 1:500 000, либо — что гораздо удобнее — с помощью автоматической записи маршрута на GPS-приемник с последующим перенесением его на картографическую основу. Собранных на маршрутах клещей помещают в пробирки, закрытые плотно притёртой резиновой пробкой со вставленным в неё коротким отрезком стеклянной трубки (который гарантирует доступ воздуха и предотвращает выползание клещей наружу). Для того чтобы клещи не сбивались в плотный комок на дне пробирки, в неё можно поместить гофрированную бумажную ленту или листья растений.

Для предотвращения расползания клещей с добытых мелких млекопитающих и птиц последних следует незамедлительно помещать в бязевые мешочки с двойными швами и завязками снаружи. Края такого мешочка 2 раза подвёртывают и завязывают горлышко крепким узлом. По нашим наблюдениям, иксодовые клещи начинают открепляться от прокормителя уже через 10–15 мин после гибели последнего и свёртывания крови. Более продолжительное время находятся на прокормителе после его гибели иксодовые клещи с длиннохоботковым типом питания (например, имаго *Hyalomma marginatum*), и гораздо быстрее открепляются клещи с короткохоботковым типом питания (например, *Dermacentor marginatus* или преимаго *H. marginatum*). Необходимо учитывать, что открепление иксодовых клещей от добытых птиц происходит быстрее, чем от млекопитающих. При сборе иксодовых клещей с птиц используют пинцет, а мелких млекопитающих можно очёсывать жёсткой щеткой. У птиц иксодовые клещи концентрируются главным образом на голове в районе ушных раковин. Так, на юге европейской части России удаётся со-

брать свыше 300 особей преимаго *H. marginatum* с одной врановой птицы.

Удобно собирать ***пастбищных клещей*** с сельскохозяйственных животных во время их плановых противоклещевых обработок, когда животных загоняют в сужающийся «раскол» и таким образом частично обездвиживают. При этом следует учитывать, что наползающие иксодовые клещи (например, рода *Hyalomma*) концентрируются на внутренней области бедер, половых органах и вымени, в то время как подстерегающие клещи (например, родов *Dermacentor*, *Ixodes*) в основном обнаруживаются на голове и гриве (особенно у лошадей).

Гнездово-норовых клещей собирают в гнездах их позвоночных хозяев. Для этих целей изготовляют фланелевый «щуп»: гибкий штырь (толстая проволока, кусок кабеля, ветка или резиновый шланг), обернутый двойным-тройным слоем фланели или вафельной ткани. Щуп вводят в нору на максимально возможную глубину, удерживают в таком положении около минуты, а затем достают и собирают прикрепившихся клещей. Если клещи плохо прикрепляются к щупу, то можно частично разрыть нору с помощью совка на длинной ручке. К гнездово-норовым паразитам относятся также иксодовые клещи *Ixodes uriae*, обитающие в птичьих колониях на побережье Тихого и Атлантического океана (см. пар. 1.1.3). Этих клещей можно обнаружить, приподняв подстилку, покрывающую камни и трещины скал.

Мелких иксодовых клещей (например, *I. persulcatus*, *I. uriae* или самцов *H. marginatum*) объединяют по 10–50 особей, а крупных напитавшихся клещей (например, самок *H. marginatum*) — по 5–10 особей. Иксодовые клещи сохраняют жизнеспособность на протяжении длительного времени (до нескольких месяцев), если находятся при достаточной влажности (но не чрезмерной, а то они быстро «закисают»). Поэтому иксодовых клещей удобно транспортировать живьём в бязевых мешочках или пробирках с вентилируемой крышкой, в которые кладется кусок влажной и регулярно смачиваемой ваты. По возможности иксодовых клещей лучше транспортировать при пониженной температуре (2–10 °С). При длительных экспедициях рекомендуются хранение и транспортировка иксодовых клещей либо в термостатированных контейнерах с сухим льдом (–70 °С), либо в сосудах Дьюара с жидким азотом (–196 °С). Если напитавшихся самок собирают с целью получить жизнеспособную кладку яиц в условиях лаборатории, то следует максимально полно воспроизвести *in vitro* текущие условия окружающей среды: насыпать на дно привычный субстрат, положить туда характерные для данного ландшафта растения; при этом если самка должна откладывать яйца в текущем сезоне, то её не надо охлаждать, и, наоборот, если самка должна совершать кладку после зимовки, то её необходимо постепенно охладить до температуры от –5 до 5 °С.

Аргасовые клещи (*Parasitiformes*, *Argasidae*) [11, 12, 17]. В пределах Российской Федерации аргасовые клещи встречаются на крайнем юге европейской части — в Предкавказье. Наиболее характерными биотопами для аргазид являются норы животных (песчанок, сусликов, черепах, ежей, сов, волков, лисиц и т.д.), гнезда птиц, места дневок летучих мышей (пещеры, дупла деревьев, чердаки). Эти клещи также заселяют трещины скал, небольшие ниши под камнями, трещины в стенах домашних построек и помещений для скота и домашних птиц.

Аргасовые клещи хорошо сохранятся живыми при условии достаточной влажности. Аргазиды более чувствительны к высыханию по сравнению с иксодидами, поэтому для лучшей сохранности первых помещают в специальные влажные камеры: пробирку заполняют кипячёной водой, затем выдавливают воду притёртым ватным тампоном, оставляя снизу лишь 2–3 см воды; после подсыхания верхнего слоя ваты на него можно сажать аргасовых клещей, предварительно вложив внутрь пробирки небольшой ватно-марлевый тампончик на нитке, выведенной наружу (эта нитка, во-первых, будет удалять избыток влаги, а во-вторых, удобна для извлечения клещей). Полусытых клещей сажают в одну камеру по 10–30, голодных — по 50–100 особей.

При длительном хранении аргасовых клещей пулируют по 50–100 особей и подвергают

низкотемпературной консервации либо в термостатированных контейнерах с сухим льдом (–70 °С), либо в сосудах Дьюара с жидким азотом (–196 °С).

Метод подсадных животных (sentinel) [3, 10, 12] является эффективным способом анализа напряжённости циркуляции арбовирусов в природных очагах. Для этого неиммунных к эндемичным арбовирусам лабораторных животных (новорождённых и взрослых белых мышей, сирийских хомячков, морских свинок, кроликов, ягнят, поросят, жеребят) оставляют в природных условиях, обеспечивающих их доступность для нападения кровососущих членистоногих — потенциальных переносчиков арбовирусов. Животные обеспечиваются здоровой пищей и чистой водой. Параллельно с подсадными животными такая же группа контрольных особей содержится в аналогичных условиях без контакта с членистоногими. После экспозиции в течение периода от нескольких часов до нескольких дней материал от подсадных и контрольных животных (см. выше) обследуют вирусологическими методами в целях выделения арбовирусов или серологическими методами для обнаружения специфических АТ.

Клоакальные и трахеальные смывы у птиц (*Aves*) и рукокрылых млекопитающих (*Chiroptera*) [3, 9, 10, 12, 19] могут браться как прижизненно, так и после отстрела животного с помощью ватных палочек, широко представленных сегодня в ассортименте аптек и детских магазинов. При этом следует иметь в виду, что не следует покупать ватные палочки с какими бы то ни было ароматизаторами или пропитками, а хлопку следует предпочитать вискозу. Для взятия трахеальных смывов у птиц с длинной шеей приходится использовать либо специально выпускаемые длинные палочки, либо дополнительные удлиняющие насадки (например, удобно вставить половинку ватной палочки в тонкую полипропиленовую трубку, длина которой достаточна для достижения у птицы точки бифуркации бронхов).

Клоакальные трахеальные смывы, предназначенные для изоляции вирусов, помещают в пластиковые пробирки с 0,5–1,0 мл смеси фосфатного буферного раствора с глицерином (20–40%) при обязательном добавлении антибиотиков и замораживают в контейнерах с сухим льдом (–70 °С) либо в сосудах Дьюара с жидким азотом (–196 °С). Пробы, предназначенные для последующего обследования с помощью ПЦР, рекомендуется помещать в растворы реагентов, используемые в лаборатории для экстракции нуклеиновых кислот (если метод экстракции неизвестен, то допускается быстрая заморозка в пустых пробирках). Пробы для ПЦР можно замораживать при любых доступных температурах.

До недавнего времени на вирус гриппа А обследовали клоакальные смывы птиц, но не млекопитающих, у которых на этот вирус обследовали лёгкие и трахеальные смывы. Однако обнаружение нового субтипа вируса гриппа А в клоакальных смывах желтоплечих листоносов (*Sturnira lilium*) в Гватемале требует внесения изменений в регламенты сбора полевых материалов: клоакальные смывы летучих мышей также следует обследовать на грипп А (подробно см. в [19]).

Прижизненное взятие крови у позвоночных животных [3, 9, 10, 12] проводится с применением правил асептики и соблюдением биоэтических норм [13].

У мелких птиц (размером до голубя) кровь берется острой иглой из желудочка сердца, вводя иглу сбоку, между ребрами, или со стороны грудины под окончание киля. У более крупных птиц (размером от голубя и больше) кровь берут из подключичной вены, которая хорошо просматривается и пережимается на внутренней поверхности сгиба крыла. Таким образом, без причинения существенного вреда у мелких воробьиных птиц можно взять до 0,5 мл крови, у голубя — до 2 мл, у кряквы — до 5 мл. У черепах прижизненный забор крови осуществляется из сердечной камеры с заходом иглы через ключицу; у мелких млекопитающих (не крупнее зайца) — через межреберное пространство. У грызунов можно также брать кровь из хвостовой вены (100–200 мкл), а у зайцеобразных — из ушной (до 10 мл). У крупных сельскохозяйственных животных кровь берется из ярёмной вены. Пробы крови, взятой от живот-

ных, подвергаются тем же манипуляциям, что и пробы крови, взятой от людей (см. далее).

Отбор проб внутренних органов у позвоночных животных [3, 9, 10, 12] осуществляется после их умерщвления с соблюдением правил ветеринарной этики (для домашних животных) [13] или правил проведения промысловой и спортивной охоты (при отстреле диких животных) [7]. Для вирусологических исследований обычно используется совокупный пул фрагментов печени (примерно 0,5 × 0,5 × 0,5 см), лёгкого (одно-два иссечения), мозга (примерно 0,5 × 0,5 × 0,5 см), селезёнки (у крупных особей и в случае увеличения селезёнки — кусочек длиной 0,5 см), фрагмент трахеи в месте бифуркации бронхов. В случае необходимости детализации исследований каждый из перечисленных органов можно помещать в отдельную пробирку, но такой подход резко увеличивает физический объём полевого материала. Вскрытие небольших животных удобно производить ножницами с заостренными кончиками — бранш, а более крупных — специальными ветеринарными инструментами. Цель вскрытия — не только отбор проб, но и патолого-анатомическое исследование животного. Результаты такого исследования необходимо обязательно заносить в полевой журнал и позднее сопоставлять с данными лабораторного обследования проб. Все манипуляции следует осуществлять исходя из потенциальной инфекционности исследуемого материала, а потому необходимо соблюдать правила соответствующих инструкций [1, 2] и проводить обязательные дезинфекционные мероприятия (см. пар. 2.2.1.10). Пробы внутренних органов подвергают максимально быстрой низкотемпературной заморозке в контейнерах с сухим льдом (–70 °С) либо в сосудах Дьюара с жидким азотом (–196 °С). Следует помнить, что материал, собранный через 2–3 ч после гибели животного, в подавляющем большинстве случаев уже не годится для вирусологического исследования.

Сбор и хранение проб крови и сывороток крови от больных и здоровых людей для специфической диагностики, проведения сероэпидемиологических и вирусологических исследований [3, 8, 9, 10, 12] начинают с протоколирования информации о больном: возраст, клинические симптомы и диагноз, дата начала заболевания, приблизительная продолжительность болезни, сведения о сходных заболеваниях в окружении больного, дата взятия проб крови.

Пробы крови и сывороток необходимо осуществлять, соблюдая правила асептики. Кровь от больных людей берут из локтевой вены, а если это оказывается невозможным, то забирают из прокола на пальце. Свернувшийся сгусток крови после экспозиции в течение 1–2 ч при комнатной температуре или 20–30 мин при температуре 37 °С отделяют от стенок пробирки стерильной пастеровской пипеткой, пробирку оставляют на 15–20 мин при температуре 4 °С, затем сыворотку переливают во флакончики и центрифугируют для удаления эритроцитов при 1500–2000 об./мин в течение 5–10 мин и переносят в новые инсулиновый флакон или ампулу. Рекомендуется использовать стеклянные флаконы и посуду из нетоксичной пластмассы с завинчивающейся пробкой. Постороннюю микрофлору можно подавить антибиотиками (например, 200–1000 ЕД пенициллина, 200–100 мг стрептомицина и 50–100 ЕД нистатина на 1 мл). Оптимальный объём крови, взятый у одного человека для выполнения вирусологического и серологического обследования, составляет 5–10 мл. Такое количество позволяет провести полный объём исследований, что особенно важно при изучении инфекции неизвестной этиологии. Каждый флакон или ампула должны иметь этикетку с порядковым номером, соответствующим номеру регистрации в рабочем журнале.

Сыворотки крови здоровых людей можно получить на станциях переливания крови и донорских пунктах.

Взятые пробы регистрируют с указанием фамилии, имени, отчества, возраста, пола, профессии, места жительства, длительности проживания в данной местности, даты взятия крови. Информация о сыворотке крови, взятой от больного, дополняется следующими данными: лечебное учреждение, предполагаемый диагноз, дата заболевания, сведения о покусах комарами. В лабораториях следует иметь отдельные жур-

налы для регистрации сывороток крови здоровых и больных людей. Парным сывороткам от одного больного присваивается один номер. Дополнительная маркировка (I, II, III и т.д.) соответствует дате взятия крови. Сыворотки хранят без добавления консервантов при 4 °С, однако если их обследование откладывается на длительное время (1 мес. и более), то сыворотки лучше заморозить при температуре –20 °С или хранить в лиофилизированном виде, что способствует сохранению иммуноглобулинов. При неоднократном замораживании и оттаивании сывороток АТ разрушаются.

Транспортировка полевого материала [1–3, 6, 9, 10, 12, 16]. Как указывалось выше, полевые материалы, предназначенные для вирусологических исследований, хранятся и транспортируются при низких температурах (ниже –40 °С). Непрерывность холодовой цепочки достигается путём помещения проб в термостатированные контейнеры с сухим льдом (–70 °С) или в сосудах Дьюара с жидким азотом (–196 °С). При этом используемые пластиковые пробирки должны относиться к категории криоустойчивых — в противном случае возможны растрескивание и лопанье части пробирок либо на этапе заморозки, либо на этапе разморозки. Крышки криопробирок дополнительно фиксируют лейкопластырем (для последней цели подходит только отечественный медицинский лейкопластырь на матерчатой основе). Перед выездом в полевые условия термостатированные контейнеры и сосуды Дьюара должны быть проверены на предмет соответствия паспортным данным. Категорически запрещается плотно закрывать крышки сосудов Дьюара с жидким азотом во избежание образования самопроизвольных деформаций и повреждений корпуса.

Сопроводительные документы на вирусологический материал должны быть оформлены в соответствии с требованиями положений, которые определяет «Порядок учёта, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I–IV групп патогенности» [16].

Литература

1. *Безопасность* работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности). СП 1.3.1285-03 // Бюл. нормат. и мет. док. Госсанэпиднадзора. — 2003. — № 3. — С. 67–144.
2. *Безопасность* работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности и гельминтами. СП 1.2.731-99. — М.: МЗ РФ, 1999. — 107 с.
3. *Выявление* циркуляции арбовирусов. Методы вирусологических и серологических исследований. Клинико-эпидемиологические характеристики малоизученных арбовирусных инфекций. Подходы к мониторингу природных очагов арбовирусов / Ред. Д.К. Львов // Итоги науки и техники. — Т. 25. — М.: ВИНИТИ, 1991. — 116 с. — (Сер. Вирусология).
4. *Гуцевич А.В.* Кровососущие мокрецы (Ceratopogonidae) — Л.: Наука, 1973. — Т. 3. — Вып. 5. — 270 с. — (Сер. Фауна СССР. Насекомые двукрылые).
5. *Гуцевич А.В., Мончадский А.С., Штакельберг А. А.* Комары (сем. *Culicidae*). — Л.: Наука, 1970. — Т. 3. — Вып. 4. — 384 с. — (Сер. Фауна СССР. Насекомые двукрылые).
6. *Джаркенов А.Ф., Щелканов М.Ю., Львов Д.Н. и др.* Опыт организации полевых исследований в природных очагах вируса Западного Нила (Flaviviridae, Flavivirus) на территории Астраханской области // Журн. инф. патол. — 2005. — Т. 12. — № 3–4. — С. 87–88.
7. *Кун А.Э.* Техника безопасности на охоте. — М.: Физкультура и спорт, 1957. — 129 с.
8. *Кэмпбелл А., Джонс Г., Джиллетт Г.* Медицинская этика. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. — 400 с.
9. *Львов Д.К., Аристова В.А., Бутенко А.М. и др.* Вирусы серогруппы калифорнийского энцефалита и вызываемые ими заболевания: клинико-эпидемиологическая характеристика, географическое распространение, методы вирусологической и серологической диагностики: Мет. пособ. — М.: РАМН, 2003. — 41 с.
10. *Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я.* Арбовирусы и арбовирусные инфекции. — М.: Медицина, 1989. — 336 с.
11. *Медицинская* энтомология с основами общей энтомологии и гидробиологии / Ред. В.Н. Беклемишев, О.Н. Виноградская, В.П. Дербенева-Ухова и др. — М.: Медгиз, 1949. — 490 с.
12. *Организация* эколого-эпидемиологического мониторинга территории Российской Федерации: Мет. рек. / Ред. Д.К. Львов. — М.: МЗ РФ, 1995. — 128 с.
13. *Панько И.С.* Профессиональная этика врача ветеринарной медицины. — М.: Лань, 2004. — 285 с.
14. *Перфильев П.П.* Москиты (сем. *Phlebotomidae*). — М.; Л.: АН СССР, 1966. — Т. III. — Вып. 2. — 384 с. — (Сер. Фауна СССР. Насекомые двукрылые).
15. *Померанцев Б.И.* Иксодовые клещи (Ixodidae). — М.; Л.: АН СССР, 1950. — Т. IV. — Вып. 2. — 224 с. — (Сер. Фауна СССР. Паукообразные).

16. *Порядок* учёта, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I–IV групп патогенности. СП 1.2.036-95. — М.: Госкомсанэпиднадзор, 1996. — 80 с.
17. *Филиппова Н.А.* Аргасовые клещи (Argasidae). — М.; Л.: АН СССР, 1966. — Т. IV. — Вып. 3. — 255 с — (Сер. Фауна СССР. Паукообразные).
18. *Филиппова Н.А.* Иксодовые клещи подсем. *Amblyomminae*. — СПб.: Наука, 1997. — Т. IV. — Вып. 5. — 436 с. — (Сер. Фауна СССР. Паукообразные).
19. *Щелканов М.Ю., Львов Д.К.* Новый субтип вируса гриппа А от летучих мышей и новые задачи эколого-вирусологического мониторинга // Вопр. вирусол. — 2012. — Прил. 1. — С. 159–168.

2.2.1.2. Индикация, изоляция и идентификация вирусов (*Бутенко А.М., Дерябин П.Г.*)

Индикация вирусов и выделение вирусов (как более частный раздел этого направления исследований) являются основными составляющими вирусологической диагностики вирусных инфекций. Обнаружение вирусов, вирусных антигенов, вирусоспецифической РНК или ДНК, а в некоторых случаях характерных патологических изменений (например, в печени при жёлтой лихорадке) или специфических включений (например, телец Бабеша—Негри в ткани мозга при бешенстве) обеспечивают необходимую информацию для решения многих вопросов. Полученные данные помогают расшифровать этиологию заболевания, установить циркуляцию вирусов на обследуемых территориях, изучить многие кардинальные аспекты эпизоотологии и эпидемиологии зоонозных вирусных инфекций, определить санитарное состояние территории в отношении некоторых антропогенных инфекций, вызываемых, например, широко распространёнными энтеровирусами.

В качестве лабораторных моделей для выделения вирусов из клинических и полевых материалов используют новорождённых и взрослых белых мышей, морских свинок, белых крыс, сирийских хомячков, обезьян, куриные и утиные эмбрионы, различные виды перевиваемых клеточных культур: почек сирийских хомячков (ВНК-21), поросят (СПЭВ и PS), обезьян (Vero), собак (МДСК), первичные культуры фибробластов эмбрионов человека, кур и многие другие. У чувствительных видов лабораторных животных, инфицированных вирусосодержащим материалом, наблюдаются клинически выраженное заболевание и гибель. Мозг, а иногда другие органы и ткани больных животных служат хорошим источником приготовления специфических вирусных антигенов. Результатом заражения вирусосодержащим материалом клеточных культур может быть развитие ЦПД, образование бляшек под агаровым покрытием, феномен интерферирующего действия, выявляемого при повторной инокуляции клеток индикаторным, заведомо цитопатогенным вирусом.

Высокой эффективностью при выделении вирусов денге, некоторых других флави- и буньявирусов обладает метод заражения комаров, в первую очередь крупных некровососущих комаров рода *Toxorhynchites*.

Для индикации вирусов в клинических, полевых и экспериментальных материалах применяют высокочувствительные серологические методы с применением поликлональных АТ или МАТ, меченных ферментами (например, пероксидазой хрена, щелочной фосфатазой и т.п.), флуорохромами, радиоактивными изотопами и редкоземельными металлами — лантанидами. Наибольшее применение из них имеют ИФА, НМФА, в меньшей степени — РНГА и лантанидный иммунофлуоресцентный анализ (ЛИФА).

Для детекции вирусных нуклеиновых кислот широкое применение нашли ПЦР, ОТ-ПЦР (см. пар. 2.2.2.1) и ПЦР-РВ (см. пар. 2.2.2.2). Также не потерял своего значения на сегодняшний день метод молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот.

Для выделения и детекции вирусов из клинических и секционных материалов используют следующие материалы:

- при заболеваниях органов дыхания (см. пар. 2.3.2), кори (см. пар. 2.3.4.1), краснухе (см. пар. 2.3.4.3): глоточные смывы, зевные тампоны, мокрота, фекалии, кусочки лёгкого, соскобы с бронхов;
- при заболеваниях ЦНС:

- бешенство (см. пар. 2.3.11.3.1) — слюна, мозг;
- американские энцефаломиелиты лошадей — кровь, СМЖ, глоточные смывы;
- клещевой (см. пар. 2.3.10.4.1.1), японский (см. пар. 2.3.10.1.2.5), Сент-Луис (см. пар. 2.3.10.1.2.3) энцефалиты; ЛХМ (см. пар. 2.3.11.1.1.1) и др. — кровь, СМЖ, мозг;
- герпес (см. пар. 2.3.3.1) — глоточные смывы, СМЖ, мозг;
- инфекции ECHO (см. пар. 2.3.1.4) и Коксаки (см. пар. 2.3.1.2) — глоточные смывы, СМЖ, фекалии, мозг;

• при заболеваниях кожи и слизистых оболочек — корь (см. пар. 2.3.4.1), краснуха (см. пар. 2.3.4.3), герпес простой (см. пар. 2.3.3.1.1), оспа и оспоподобные заболевания (см. пар. 2.3.8) — глоточные смывы; при простом герпесе, ветряной оспе и опоясывающем лишае — дополнительно берется жидкость везикул;

• при геморрагических лихорадках — жёлтой (см. пар. 2.3.10.1.2.7), крымской (см. пар. 2.3.10.4.2.1), Ласса (см. пар. 2.3.11.1.1.2), Марбург (см. пар. 2.3.11.2.1.1), Эбола (см. пар. 2.3.11.2.1.2), Рифт-Валли (см. пар. 2.3.10.1.3.8) и др. — кровь, внутренние органы, иногда ткани мозга.

Идентификация вирусов. После выделения штаммов проводятся их изучение и идентификация. Процесс идентификации предусматривает определение местоположения нового изолята в существующей системе классификации вирусов, т.е. определение семейства, рода, антигенной группы и взаимоотношений данного изолята с другими представителями антигенной группы. Используемые для идентификации вирусов методы можно разделить на серологические и несерологические.

Несерологические методы идентификации, проведённые на первых этапах этого процесса, позволяют получать ориентировочные сведения об изучаемом вирусе и сделать последующие исследования более целенаправленными.

Ценную информацию можно получить с помощью ЭМ-исследований, которые позволяют по морфологическим критериям отнести изучаемый вирус к определённому семейству. Большое значение имеют данные о патогенной, цитопатогенной и гемагглютинирующей активности выделенного агента, сведения о физико-химических характеристиках, включающих тип нуклеиновой кислоты, способность проходить через мелкопористые фильтры, чувствительность к жирорастворителям и детергентам. Несерологические методы исследований особенно полезны при идентификации и классификации новых для науки вирусов, не типирующихся в серологических реакциях.

Традиционными серологическими методами идентификации вирусов являются РСК, РТГА, РДПА, РН, МФА и др. Необходимое условие проведения этой работы — наличие иммунных референс-сывороток или иммунной асцитной жидкости (ИАЖ), обладающих группоспецифической и видоспецифической активностью.

При идентификации штаммов и изучении антигенных взаимосвязей между арбовирусами, принадлежащими к различным родам, антигенным группам и комплексам, надо учитывать своеобразие ответов используемых методов. Например, в РТГА выявляются группоспецифические связи между флавивирусами (скажем, в пределах комплексов КЭ и ЯЭ), а для видовой дифференциации этих агентов наиболее пригодны РН и РДПА. В случае буньявирусов, относящихся к антигенным группам буньямвера и калифорнийского энцефалита, принадлежность вирусов к той или иной группе легко устанавливается в РСК и РН, отличия между ними более выражены в РТГА.

Полная идентификация изучаемого штамма возможна при условии получения к нему гомологичной ИАЖ. Это позволяет определить характер его взаимоотношений с родственными вирусами на основе результатов двусторонних перекрестных реакций.

Приступая к работе по серологической идентификации штаммов, необходимо учитывать имеющиеся данные об их физико-химических и биологических свойствах, сведения о циркуляции известных вирусов в конкретном районе, информацию об источнике выделения и т.п.

Новые возможности в совершенствовании системы идентификации и классификации ви-

русов появились в результате внедрения современных методов молекулярной биологии: ПЦР, олигонуклеотидное олигопептидное картирование, секвенирование генома, точечная гибридизация, иммуноблоттинг, ИЭМ, МАТ.

Литература

1. *Организация* эколого-эпидемиологического мониторинга территории Российской Федерации: Мет. рек. / Ред. Д.К. Львов. — М.: МЗ РФ, 1995. — 128 с.
2. *Выделение* вирусов гриппа в клеточных культурах и куриных эмбрионах и их идентификация: Мет. рек. — СПб., 2006. — 24 с.
3. *Выявление* циркуляции арбовирусов. Методы вирусологических и серологических исследований. Клинико-эпидемиологические характеристики малоизученных арбовирусных инфекций. Подходы к мониторингу природных очагов арбовирусов / Ред. Д.К. Львов // Итоги науки и техники. — Т. 25. — М.: ВИНИТИ, 1991. — 116 с.— (Сер. Вирусология).

2.2.1.3. Электронная микроскопия (Клименко С.М., Григорьев В.Б., Маныкин А.А.)

Принципы просвечивающей ЭМ. С момента создания ЭМ (1931) этот прибор стал незаменимым инструментом в руках учёных, изучающих тонкую структуру биологических объектов.

Напомним, что излучение определённой длины волны λ может быть использовано для исследования только таких структур, минимальные размеры которых соизмеримы с длиной волны самого излучения. Этот фундаментальный принцип ограничивает возможности любого микроскопа. Предел разрешения (т.е. минимального расстояния, при котором два объекта могут наблюдаться в отдельности) светового микроскопа определяется длиной световой волны и равно 0,2 мкм (200 нм). Изображения объектов с линейными размерами менее 0,5 мкм будут искажены в световом микроскопе вследствие эффекта дифракции. В случае ЭМ предел разрешения значительно ниже, так как длина волны электрона в ЭМ с напряжением 100 кВ равна примерно 0,004 нм, и, согласно теории, разрешение такого ЭМ составляет 0,002 нм. Однако из-за разного рода аберраций в реальности разрешение современного ЭМ в лучшем случае 1 Е и может быть достигнуто для образцов неорганического происхождения. Трудности приготовления биологических образцов, повреждение их излучением существенно снижают разрешение при работе с ними. При этом оно составляет величину около 20 Е. Вместе с тем применение криометодов при подготовке биологических образцов повышает разрешение до 5–15 Е.

Схематично конструкция просвечивающего ЭМ напоминает конструкцию светового. Источником излучения при использовании просвечивающей ЭМ является нить катода, испускающая электроны при её нагреве, к которой приложено ускоряющее напряжение порядка десятков киловольт. Таким образом формируется электронный пучок. Катод расположен в цилиндрической колонне высотой около 2 м. А поскольку при столкновении с молекулами воздуха электроны рассеиваются, в колонне создают высокий вакуум. Вдоль колонны располагаются кольцевые электромагниты (магнитные линзы), фокусирующие луч подобно стеклянным линзам, фокусирующим луч света. Электроны при прохождении через образец формируют его изображение на флуоресцирующем экране, которое регистрируется на фотопленку или цифровой носитель.

Но даже наиболее изощренные методы ЭМ не дают возможности полностью описать молекулярную структуру, так как атомы в молекулах разделены расстоянием 1–2 Е. Для молекулярной структуры макромолекул на атомном уровне используют метод рентгеноструктурного анализа.

Методы, основанные на криофиксации и использовании низких температур при подготовке биологического материала различного происхождения для последующего его изучения в просвечивающей ЭМ, нашли широкое применение в научных исследованиях. Основным преимуществом использования низких температур в структурных исследованиях является возможность исключения или сведения к минимуму артефактов химической фиксации и сохранение, таким образом, пространственной структуры изучаемого объекта близким к на-

тивному, а также его антигенных свойств. Эти методы позволяют определять ультраструктуру мембран клетки, её органелл, вирусных частиц и их компонентов. К ним относятся: метод замораживания-высушивания, метод криоскалывания, метод замораживания-замещения, криоультратомия, криоэлектронный, иммунноцитохимические методы с использованием сред, полимеризующихся при низких температурах. Дадим краткое описание некоторых из них.

Метод замораживания-высушивания вирусов. Вирус адсорбируют на гидрофилизированную формвар-углеродную подложку, покрывающую ЭМ-сеточку, либо на небольшой кусочек свежесколотой слюды. Затем удаляют избыток жидкости фильтровальной бумагой и замораживают материал в жидком азоте. Сеточки или слюду с замороженным монослоем вируса помещают в вакуумную камеру на металлический столик, предварительно охлаждённый до −150 °С. Камеру откачивают до давления 10 торр, устанавливают температуру столика −80 °С, помещают над ним охлаждённый до −150 °С металлический экран и лиофильно высушивают образец. Если материал был предварительно контрастирован на сеточке, то его нужно немедленно просмотреть в ЭМ либо поместить в эксикатор. Материал, нанесённый на слюду после высушивания, напыляют в вакуумной камере под углом 30–45° смесью Pt/C, а затем под прямым углом — углеродом. Полученную таким образом реплику снимают на раствор сильного окислителя для удаления органики. Затем её помещают на ЭМ-сеточку и просматривают в просвечивающей ЭМ. Процедуре замораживания-высушивания можно подвергнуть суспензию либо монослой клеток с последующей их репликацией.

Метод криоскалывания. Процедура криоскалывания состоит из следующих этапов: криофиксации; скалывания или разрыва замороженного образца; при необходимости — сублимации льда с поверхности скола (травления); получении Pt/C-реплики; очистки реплики от органических остатков. Образцы замораживают на специальных металлических столиках со скоростью, при которой эффективно блокируется кристаллизация внутриклеточной воды. В ряде случаев необходимо применять криопротектор, например глицерин. Затем образец помещают в вакуумную камеру на охлаждённый столик. Скол производят металлическим ножом, охлаждённым до температуры жидкого азота (−196 °С). Если необходим этап травления, то температура образца понижается до −100 °С. После сублимации льда с поверхности скола в вакууме (10 торр) следует этап получения реплики. Разрешение этого метода достигает 10–15 Е.

Принципы сканирующей ЭМ. Для получения трёхмерного изображения объекта и изучения топографии его поверхности применяется сканирующая ЭМ. Для получения изображения в просвечивающей ЭМ используют электроны, проходящие через образец, а в сканирующей ЭМ используются электроны, рассеиваемые или излучаемые (отражённые) поверхностью образца. Принцип работы сканирующего электронного микроскопа состоит в следующем: электроны, генерируемые электронной пушкой, проходят через систему электромагнитных линз (как и в случае просвечивающей ЭМ); эти линзы фокусируют пучок электронов — т.н. *электронный зонд* — на поверхность исследуемого объекта; на своём пути зонд подвергается действию электромагнитных полей, контролируемых генератором развёртки, вследствие чего зонд осуществляет сканирование поверхности объекта. В результате взаимодействия электронного зонда с образцом происходит генерирование различных сигналов (вторичные и упругорассеянные электроны, рентгеновское излучение, электроны, прошедшие через объект), несущих информацию о нём. С помощью соответствующего детектора сигнал преобразуется в электрический и подаётся на экран кинескопа или компьютера, на котором возникает изображение поверхности объекта, соответствующее виду детектируемого сигнала. Разрешение современных сканирующих ЭМ достигает 2 нм. Изображение, как и в просвечивающих ЭМ, регистрируется на фотопленку либо на цифровой носитель.

Для подавляющего большинства биологических объектов основными этапами подготовки к сканирующей ЭМ являются: 1) пре-

фиксационная обработка; 2) фиксация; 3) обезвоживание и высушивание; 4) обеспечение электропроводности (напыление металлом).

Негативное контрастирование. Если вирионы вирусов или отдельные белковые молекулы находятся в тонком слое дисперсного вещества высокой плотности, то при прохождении электронного пучка микроскопа через них на экране возникает изображение светлого объекта на тёмном фоне — «негативное» контрастирование. Несмотря на то что были апробированы для этой цели различные соли тяжёлых металлов, широкое распространение на практике получили только две: фосфорно-вольфрамовая кислота и уранилацетат. Водные растворы фосфорно-вольфрамовой кислоты в пределах 2% и 1–2% уранилацетата в 70% метаноле дают идеальный «негативный» эффект при контрастировании вирионов вирусов, если соблюдены следующие условия: 1) чистота вирусной суспензии от сопутствующих выделению и очистке органических и неорганических соединений (хлористый цезий, сахароза и т.д.); 2) гидрофильность пленки подложки. Необходимо отметить, что обычно имеет место два типа негативного контрастирования вирусных вирионов: когда контрастирующий раствор только окружает объект, образуя тонкую пленку на его поверхности, и когда частично проникает внутрь. В том и другом варианте происходит наложение изображения от двух сторон (верхние и нижние поверхности полусфер) вириона, что мешает получить истинное изображение. Однако часто можно найти вирионы, контрастирование которых происходит таким образом, что контрастность одной полусферы резко превышает контрастность другой и тогда можно говорить об истинном изображении. Уранилацетат обладает сродством к нуклеиновым кислотам и часто даёт позитивно-негативный эффект. В случае, когда гидрофильность подложки недостаточна, будет происходить только позитивный эффект — окрашивание внутривирионных нуклеиновых кислот [1].

КриоЭМ. Методы негативного контрастирования и реплик обеспечивают высококонтрастное изображение поверхности биологических объектов, но разрешение этих методов ограничено размерами частиц металла, образующего тень, либо молекул красителей, состоящих из солей тяжёлых металлов. Метод криоЭМ позволяет в настоящее время наблюдать с высоким разрешением (около 7 Е) структуру вирионов в гидратированном состоянии, исключая какой-либо контрастёр и шумящую подложку, а затем осуществлять трёхмерную реконструкцию их капсидов. Исследуемый образец обычно представляет собой концентрированную суспензию (0,05–5,00 мг/мл) высокоочищенного вируса. Примерно 5 мкл этой суспензии наносят на ЭМ-сеточку, покрытую перфорированной угольной пленкой с отверстиями диаметром 1–5 мкм. Избыток жидкости удаляют, оставляя тонкий слой вирусосодержащей суспензии (100–200 нм), перекрывающий отверстия подложки. Затем сеточки с помощью специального устройства погружают в жидкий пропан или этан. При этом скорость замерзания суспензии достигает 10 °С в секунду, что достаточно для аморфизации вирусосодержащей жидкости. Для наблюдения образцов просвечивающий ЭМ снабжён термостатированным предметным столиком, охлаждаемым до –150 °С, на который помещают сеточку с замороженным материалом. При исследовании образцов в криоЭМ плёнка аморфизированной жидкости даёт практически бесструктурный фон, на котором видны вирусные частицы со всеми особенностями их строения. Для трёхмерной реконструкции вирусных капсидов, обладающих кубической симметрией, объединяют информацию от изображений частиц, находящихся в разной ориентации, и затем осуществляют расчёт пространственной структуры по специальным программам.

Ультратонкие срезы. Чтобы исследовать ультраструктуру внутри клетки или вириона, необходимо сделать ультратонкий срез через исследуемый материал. Процедура, разработанная для подготовки такого материала, включает следующие этапы: 1) фиксация; 2) удаление воды; 3) введение жидкого полимера и полимеризация; 4) ультратомирование; 5) окрашивание срезов.

Фиксация. Для получения препаратов ультратонких срезов исследуемый материал — кусочки тканей или осадки клеточных культур размером 1,0–1,5 мм — фиксируют в два этапа: сначала предфиксация 2,5% раствором глютаральдегида на 0,15 М фосфатном буфере, а затем фиксация 1% раствором OsO_4 на фосфатном буфере в течение 40 мин в холодильнике.

Удаление воды. После отмывки от фиксатора в фосфатном буфере материал обезвоживают в серии спиртов, повышающей концентрации от 50 до 96% в течение 20 мин в холодильнике; затем обезвоживание проводят в 100% спирте по 20 мин при комнатной температуре.

Введение жидкого полимера и полимеризация. Для получения твёрдых и упругих блоков, пригодных для резки на ультратоме, используют полимерные эпоксидные смолы — «Аралдит», «Эпон» или водорастворимые смеси. Процесс пропитки и заливки материала в эпоксидную смолу занимает 1–2 сут. Кусочки тканей или осадков переносят в пластиковые капсулы или плоскопараллельные пластинки и заливают смесью смолы. Полимеризация блоков проходит в термостате при 60 °С × 48 ч.

Ультратомирование. Для получения ультратонких срезов конец блока с заключенным в нём материалом затачивают в виде пирамидки, вершиной которой является трапеция или четырехугольник. Срезы с вершины пирамидки получают на ультратоме с помощью алмазного ножа. Ванночку заполняют дистиллированной водой, а полученные срезы толщиной 30–35 нм наносят на гальванические сетки, покрытые формваровой пленкой.

Окрашивание срезов. Контрастирование сетки со срезом проводят в 5% растворе уранилацетата на 70% метаноле, погружая в каплю раствора в течение 15–20 мин. Затем проводится промывка сетки несколькими сменами дистиллированной воды. Окрашивают сетки со срезами цитратом свинца в течение 10–15 мин на поверхности капли раствора [1].

Визуализация нуклеиновых кислот и комплексов нуклеиновых кислот с белками. Белок *цитохром С* обладает сродством к нуклеиновым кислотам, образуя вокруг тяжа нуклеиновой кислоты белковую «рубашку». Если такой комплекс нанести на поверхность воды, то по причине сильной гидрофобности цитохрома С на поверхности образуется тонкая мономолекулярная плёнка, в которой распределены в удобном для наблюдения виде нуклеиновые кислоты. Перенос такой пленки на ЭМ-пленку-подложку и последующее круговое оттенение под углом 7° сплавом платины с палладием (1:4) даёт оптимальный препарат для изучения нуклеиновой кислоты. Условия распыления (глубина вакуума, качество эжектора), а также качество цитохрома С и раствора нуклеиновой кислоты обусловливают качество изображения. Для наблюдения оцДНК и оцРНК в наслаиваемый на воду раствор нуклеиновой кислоты вместе с цитохромом добавляют формамид, функции которого заключаются в «расправлении» однонитевых нуклеиновых кислот на поверхности воды.

Маркировка антигенов на ультраструктурном уровне. Обработка и подготовка биологического материала при отрицательных температурах для исследования в просвечивающем ЭМ позволяет наилучшим образом сохранить не только структуру объекта, но и его антигенные свойства. Последнее обстоятельство очень важно при проведении иммуноцитохимических реакций и при маркировке различных антигенов. Для этой цели были разработаны среды, полимеризующиеся при низких температурах (до –50 °С) при непрямом УФ-облучении. При этом применяют только альдегидную фиксацию, так как OsO_4 препятствует проникновению УФ внутрь образца. Дегидратацию осуществляют по стандартной схеме. Наиболее популярные среды этого типа «Ловикрил» и LR Wihte. Маркировку интересующих антигенов производят непосредственно на ультратонких срезах. Как правило, в качестве маркёра применяют конъюгаты коллоидного золота различного диаметра (5–20 нм) с антивидовыми иммуноглобулинами.

Литература

1. *Hayat M.A.* Principles and techniques of electron microscopy: biological applications. — 4th ed. — Cambridge, 2001. — 307 p.

2.2.1.4. Реакция биологической нейтрализации (*Дерябин П.Г., Бутенко А.М.*)

Реакция (биологической) нейтрализации (РН) основана на способности специфических АТ вступать во взаимодействие с антигенными детерминантами белков оболочки вириона и нейтрализовать инфекционную активность вируса. РН является одной из наиболее специфических серологических реакций, используемых в вирусологии [1, 2].

В РН участвуют такие компоненты, как вирус, сыворотки или ИАЖ (испытуемые или заведомо положительные, содержащие вируснейтрализующие АТ), и чувствительная биологическая модель (лабораторные животные или культуры клеток).

Вирус. Перед постановкой РН готовят активную вирусосодержащую субстанцию, представляющую собой супернатант, полученный после центрифугирования исходной вирусосодержащей суспензии (из мозга и органов инфицированных лабораторных животных или из клеточных культур) при 1500–2000 об./мин в течение 30 мин на холоде. Такой материал с исходным титром не ниже 10^{-10} $TCID_{50}$, LD_{50} или PFU в 1 мл без снижения инфекционной активности можно хранить в течение длительного времени при –70 °С.

Сыворотка крови. С диагностическими целями в РН обследуют парные стерильные сыворотки больных, взятые в первые дни заболевания и в период реконвалесценции. Оптимальные сроки заболевания зависят от динамики образования вируснейтрализующих АТ, характерной для той или иной инфекции. Например, при КЭ максимальное накопление вируснейтрализующих АТ происходит через 7–8 нед., а при ЛХМ — через 2–3 мес. Для выявления сероконверсии (4-кратного или более значительного прироста специфических АТ) парные сыворотки следует титровать одномоментно. Для инактивации содержащихся в сыворотках и ИАЖ комплемента и неспецифических ингибиторов их прогревают на водяной бане в течение 30 мин при 56–60 °С. Приготовленные таким образом сыворотки можно хранить 3 нед. при 4 °С, а более длительное время — при –20 или –70 °С. В РН необходимо использовать заведомо положительные и заведомо отрицательные контрольные сыворотки или ИАЖ.

Тест-системы. В качестве тест-системы для постановки РН с вирусами наиболее часто используют новорождённых белых мышей, чувствительных к репликации многих вирусов, или белых мышей массой 6–7 г.

При постановке РН в культурах клеток обычно используют такие чувствительные виды культур, в которых вирус вызывает выраженный ЦПД или формирует бляшки под агаровым покрытием. Для разведения вируса и сывороток в этом случае применяют питательную среду, которая является поддерживающей для данного вида клеток.

Постановка опыта нейтрализации. В зависимости от варианта постановки РН позволяет определять титры АТ в сыворотках или индексы нейтрализации сывороток. Влияние неспецифических ингибиторов при постановке РН сказывается только при использовании неразведённых сывороток или их низких разведений (1:2, 1:4, 1:8).

Определение титра АТ против постоянной дозы вируса. Для расчёта рабочего разведения вируса следует предварительно оттитровать вирусосодержащий материал на животных или в культурах клеток, используя 10-кратные разведения вируса. Предельные разведения вируса, вызывающие гибель 50% животных, или 50% ЦПД в лунках с культурами клетками считают одной инфекционной дозой. В РН, как правило, используют 100 $TCID_{50}$, 100 LD_{50} или 100 PFU (если РН основана на феномене редукции числа бляшек).

Последовательные двукратные разведения (обычно начиная с разведения 1:4, 1:5 или 1:10) инактивированных сывороток или ИАЖ в равных объёмах соединяют со стандартной дозой вируса; смеси встряхивают, инкубируют 1–1,5 ч при 37 °С или 18–24 ч при 4 °С и используют для заражения животных (по 4 особи на каждое разведение материала) или по крайней мере по 2–4 лунки с клеточными культурами.

При постановке РН в культурах клеток из лунок 24-, 48- или 96-луночных пластиковых

культуральных панелей или из культуральных флаконов с выращенным монослоем клеток тщательно удаляют питательную среду, после чего монослой заражают смесью одной дозы вируса с разведёнными сыворотками в соотношении 1:1 в объёме, достаточном, чтобы покрыть тонким слоем монослой клеток. После адсорбции вируса с клетками при 37 °С в течение 30–45 мин в лунки вносят поддерживающую культуральную среду, содержащую 1–2% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) или бычьей сыворотки крови — БСК (проверенной предварительно на отсутствие специфических АТ) и антибиотики. При постановке РН по методу редукции числа бляшек рекомендуется приготовить следующий возможный состав агарового покрытия: на 100 мл покрытия непосредственно перед опытом готовят два состава ингредиентов. В первый состав входят: 19 мл трижды дистиллированной воды, 10 мл бесцветного 10-кратного раствора Эрла, 3,5 мл 7% раствора бикарбоната натрия, 7,5 мл ЭТС или БСК, 2 мл красителя — нейтрального красного, приготовленного на трижды дистиллированной воде в разведении 1:1000, и 1 мл куриного эмбрионального экстракта (если в качестве монослоя клеток были использованы 9-дневные куриные эмбрионы).

Второй состав покрытия готовят таким образом: 1,25 г агара («Дифко», США) вносят в колбу с 50 мл трижды дистиллированной воды. Колбу помещают на водяную баню и кипятят в течение примерно 20 мин до полного расплавления агара. Затем агар снимают с бани и в колбу добавляют 5 мл 0,5% раствора протаминсульфата в дистиллированной воде. После этого, помешивая флакон с первым составом, туда осторожно вливают расплавленный агар. Полученную смесь интенсивно перемешивают, охлаждают до температуры 40 °С и по 8 мл вносят в 25 $см^3$ культуральные флаконы с монослоем инфицированных клеток, избегая при этом образования пузырей в покрытии. Флаконы с покрытием оставляют при комнатной температуре на 30 мин до затвердения агара, после чего инкубируют при 37 °С.

Контроли. При постановке РН на белых мышах или культурах клеток с постоянной дозой вируса ставят следующие контроли: контроль испытуемых сывороток или ИАЖ на токсичность (для клеточных культур) в первом из используемых разведений (1:4, 1:5 или 1:10); контроль рабочей дозы вируса без сыворотки и в смеси с нормальной неиммунной сывороткой; контроль специфической нейтрализации вируса гомологичной иммунной сывороткой или ИАЖ и контроль интактных (незараженных) животных или культур клеток.

Учёт результатов. Опыты нейтрализации на белых мышах наблюдают в течение 2–3 нед. Титром вируснейтрализующих АТ является то наибольшее разведение сыворотки, которое защищает не менее 50% животных, заражённых 100 летальными или инфекционными дозами от заболеваемости или гибели. При учёте РН в культурах клеток (100 $TCID_{50}$) титром АТ считается наибольшее разведение сыворотки, при котором монослой клеток сохраняется не менее чем в 50% инфицированных лунках или наблюдается 50% редукция числа бляшек. Опыты нейтрализации в клеточных культурах обычно наблюдают в сроки, когда в контрольных лунках регистрируют максимальные проявления ЦПД вируса при полной сохранности незаражённого клеточного монослоя.

Определение индекса нейтрализации. При этой модификации метода испытуемые и контрольные сыворотки в одном разведении (1:5 или 1:10) соединяют в соотношении 1:1 с 10-кратными разведениями вируса. Обязательно включение в опыты таких контролей: титрование вируса в смеси с нормальной неиммунной сывороткой (или ИАЖ) того же происхождения, что и иммунная; контроль неинфицированной клеточной культуры; контроль сывороток на токсичность для клеточных культур; контроль специфической нейтрализации вируса гомологичной иммунной сывороткой или ИАЖ.

Результаты реакции выражаются индексом нейтрализации: отношение титра вируса для данных культур клеток или животных в присутствии нормальной сыворотки к титру вируса в присутствии испытуемой или гомологичной сыворотки. Индексы можно выразить в логарифмах LD_{50}, $TCID_{50}$ или соответствующим

антилогарифмом, обозначающим это число арифметически.

Особенности постановки РН в клеточных культурах микрометодом. Эта реакция характеризуется высокой воспроизводимостью. Для её постановки чаще всего используют 96- или 24-луночные пластиковые панели фирмы Linbro одноразового пользования со сформировавшимся монослоем клеток.

Результаты опытов учитывают, регистрируя ЦПД вируса под инвертируемым микроскопом. Можно использовать также способ заражения клеток во взвеси. При этом в лунки 24-луночных панелей со смесью (0,1 мл) вируса и сыворотки вносят по 0,5 мл суспензии клеток. Панели слегка встряхивают и инкубируют в течение 3–4 ч при 37 °С. По окончании инкубации в каждую лунку добавляют по 0,4 мл покрытия. В состав покрытия входят расплавленная карбоксиметилцеллюлоза (Sigma, США) и минимальная среда Игла с 6% ЭТС и 0,7% глютамина (соотношение карбоксиметилцеллюлозы и питательной среды Игла 1:1). Панели накрывают крышками и инкубируют при 37 °С в термостате с подачей CO_2 в течение 2–6 сут в зависимости от времени проявления ЦПД используемого вируса. Затем жидкость из каждой лунки удаляют, промывают ФБР и в каждую лунку добавляют по 0,2–0,4 мл раствора нафталина чёрного. Для получения 100 мл этого раствора требуется 60 мл ледяной уксусной кислоты, 13,6 г ацетата натрия, 1 г нафталина чёрного. Смесь этих ингредиентов доводят до требуемого объёма дистиллированной водой. Через 1–2 ч после обработки лунок красителем его удаляют, и лунки тщательно промывают водопроводной водой. Результаты учитывают по сформированным вирусом бесцветным бляшкам на фоне окрашенных в тёмно-фиолетовый цвет клеток.

Литература

1. *Выявление* циркуляции арбовирусов. Методы вирусологических и серологических исследований. Клинико-эпидемиологические характеристики малоизученных арбовирусных инфекций. Подходы к мониторингу природных очагов арбовирусов / Ред. Д.К. Львов // Итоги науки и техники. — Т. 25. — М.: ВИНИТИ, 1991. — 116 с. — (Сер. Вирусология).
2. *Klasse P.J., Sattentau Q.J.* Occupancy and mechanism in antibody-mediated neutralization of animal viruses // J. Gen. Virol. — 2002. — V. 83. — P. 2091–2108.

2.2.1.5. Иммуноферментный анализ (*Бутенко А.М.*)

Иммуноферментный анализ (ИФА) в различных модификациях этого метода используется для выявления вирусоспецифических антигенов в крови, ликворе, органах и тканях больных людей и животных, а также в экспериментальных материалах (инфицированные клеточные культуры, органы лабораторных животных и т.п.). С помощью ИФА возможна идентификация выделенных вирусов. Методы ИФА широко используются для серологической диагностики вирусных инфекций, изучения иммуноструктуры населения, определения статуса гуморального иммунитета у вакцинированных и других целей [1–4].

Метод характеризуется высокой чувствительностью, специфичностью, экономичностью, быстротой выполнения. При необходимости реакция может быть поставлена в полевых условиях.

Для постановки ИФА необходимы следующие ингредиенты: специфические вирусные антигены; нормальные антигены; АТ против IgM и IgG человека; специфические и нормальные иммуноглобулины; позитивные сыворотки больных, содержащие специфические противовирусные IgM или IgG; нормальные сыворотки людей; пероксидазные конъюгаты глобулинов; буферные растворы — карбонатно-бикарбонатный, фосфатный и циратно-фосфатный (КББР; ФБР и ЦФБР соответственно); раствор для отмывания лунок планшетов, хромоген (раствор тетраметилбензидина), раствор бычьего сывороточного альбумина, перекись водорода, серная кислота. ИФА проводят в 96-луночных полистироловых планшетах, учитывая оптическую плотность в опытных и контрольных лунках на спектрофотометре с длиной волны 450 нм.

ИФА для определения специфических вирусных антигенов (*«сэндвич»-ИФА*). Принцип выявления антигенов вирусов в ИФА заклю-

чается в том, что специфические иммуноглобулины, прикреплённые к поверхности лунок полистироловых планшетов, сорбируют антиген из исследуемого образца и образуют иммунный комплекс со специфическим конъюгатом, что выявляется затем при добавлении субстрат-индикаторного раствора.

Этот метод позволяет выявить специфические антигены при содержании в обследуемых материалах инфекционного вируса не менее 1,0–2,5 lg(LD_{50}), или 1,0–2,5 lg($TCID_{50}$), или 10–150 PFU.

ИФА для выявления («захвата») специфических иммуноглобулинов класса М (ИФА-IgM, MAC-ELISA). Принцип определения специфических АТ класса М в сыворотках людей и животных заключается в их «улавливании» иммуноглобулинами против IgM человеческой сыворотки, сорбированными на поверхности лунок иммунологического планшета, и образовании иммунного комплекса специфических АТ, специфического антигена и конъюгата с последующим проявлением его в субстратно-индикаторном растворе.

На первом этапе постановки реакции лунки планшетов сенсибилизируют АТ (обычно козьими) против μ-цепи IgM человека. Данная модификация ИФА позволяет избежать ложноположительных результатов, связанных с наличием ревматоидного фактора. ИФА-IgM является методом серологической экспресс-диагностики, так как при многих острых вирусных инфекциях специфические IgM в сыворотке крови и ликворе появляются уже в первые дни заболевания, но исчезают чаще всего через 3–5 мес. после выздоровления. Их титры достигают иногда (например, при ЛЗН и КЭ) очень высоких значений — 1:102 400—1:204 800.

Обнаружение специфических IgM в однократно взятых сыворотках, а также выявление их сероконверсии в парных сыворотках указывают, как правило, на наличие острой первичной инфекции.

ИФА для определения специфических IgG — непрямой «сэндвич»-ИФА (ИФА-IgG). Данная модификация предназначена для обнаружения специфических IgG в сыворотках крови больных людей, реконвалесцентов, для изучения иммуноструктуры населения, определения показателей иммунитета у вакцинированных лиц и других целей.

Последовательность внесения специфических компонентов ИФА-IgG: иммуноглобулин → вирусные антигены → пероксидазный конъюгат гетерологичных АТ против IgG человека.

При проведении серологической диагностики в ИФА-IgG надо обследовать парные сыворотки больных в целях выявления сероконверсии.

ИФА для определения авидности IgG. Метод определения авидности IgG основан на том, что в процессе формирования IgG, развитии гуморального иммунитета при заболевании и выздоровлении пропорция специфических высокоавидных АТ возрастает. Поэтому присутствие низкоавидных IgG указывает на первичный характер инфекции, тогда как высокоавидные IgG типичны для предшествующего заболевания, реактивации инфекции или повторной инфекции. Степень авидности IgG выявляется при сравнительном определении их активности методом ИФА-IgG в сыворотках, обработанных и необработанных мочевиной, и выражается как «индекс авидности». Он представляет собой соотношение сигнала обработанной мочевиной сыворотки к сигналу необработанной. Авидность менее 30% считается низкой и рассматривается как признак острой, первичной инфекции, имевшей место в течение последнего месяца после начала заболевания. Высокая авидность (более 50%) указывает на анамнестический характер АТ.

Современные подходы к совершенствованию иммуноферментных тест-систем заключаются в использовании рекомбинантных вирусных белков, концентрированных и очищенных антигенов (в качестве подложки) и антигенов, меченных пероксидазой хрена, а также в применении МАТ и новых твердофазных носителей, позволяющих сократить время постановки реакции до 15–20 мин.

Литература

1. *Иммуноферментный* анализ / Ред. Т.Т. Нго, Г. Ленхофф. — М., 1988. — С. 172–242.
2. *Организация* эколого-эпидемиологического мониторинга территории Российской Федерации:

Мет. рек. / Ред. Д.К. Львов. — М.: МЗ РФ, 1995. — 128 с.
3. *Hedman K., Vaheri A., Brummer-Korvenkontio M.* Rapid diagnosis of hantavirus disease with IgG-avidity assay // Lancet. — 1991. — V. 338. — P. 1353–1356.
4. *Rossi C., Ksiazek T.G.* Enzyme-linked immmunosorbent assay (ELISA) // In: Manual of hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome / Eds. H.W. Lee, C. Calisher, C. Schaljohn. — Seoul, 1998. — P. 87–91.

2.2.1.6. Реакция гемагглютинации и торможения гемагглютинации (*Дерябин П.Г., Бутенко А.М., Бурцева Е.И.*)

Под термином «гемагглютинация» подразумевается способность некоторых вирусов избирательно вызывать агглютинацию эритроцитов отдельных видов млекопитающих и птиц. Впервые явление гемагглютинации эритроцитов вирусом гриппа А было описано в 1941 г. Хёрстом (Hirst). Было обнаружено, что при вскрытии заражённых гриппом РКЭ кровь, вытекающая из сосудов, при смешивании с вирусосодержащей аллантоисной жидкостью собиралась в «комочки». В последующие годы были получены данные о том, что гемагглютинирующими свойствами, кроме вируса гриппа А, обладают также и другие вирусы, среди которых вирусы парагриппа, осповакцины, эктромелии, коронавирусы, арбовирусы, полиомиелита, группы энцефаломиокардита, краснухи, HCV и др.

РГА и РТГА основаны на свойстве вирусов агглютинировать эритроциты и способности специфических АТ подавлять агглютинацию [2].

Ингредиенты для постановки РГА и РТГА: антигены, сыворотки, эритроциты гусей, ББР (pH 9,0), АББР (pH 9,0), ФБР (pH 6,0 и pH 7,0), 25% взвесь каолина на ББР (pH 9,0), раствор Альзовера, декстрозо-желатин-вероналовый буферный раствор (ДЖВБР) (табл. 2.2.1).

Антигены. Для РГА и РТГА используют антигены, приготовленные из вирусосодержащих органов или сыворотки крови заражённых мышей, из инфицированных клеточных культур. Для приготовления антигенов вирусосодержащие субстраты освобождают от ингибиторов гемагглютининов. Методы приготовления гемагглютинирующих антигенов подробно изложены в [4].

Таблица 2.2.1

Ингредиенты, необходимые для приготовлении буферных растворов для РГА и РТГА

№	Ингредиент	Химическая формула
1	Хлористый натрий	NaCl
2	Однозамещённый фосфорно-кислый натрий	NaH_2PO_4 $12H_2O$
3	Двузамещённый фосфорно-кислый натрий	Na_2HPO_4 $12H_2O$
4	Борная кислота	H_3BO_3
5	Едкий натрий	NaOH
6	Веронал	$C_8O_3N_2H_{12}$
7	Мединал	$C_8O_3N_2H_{11}Na$
8	Хлористый кальций	$CaCl_2$ $6H_2O$
9	Сернокислый магний	$MgSO_4$ $7H_2O$
10	Декстроза	$C_6H_{12}O_6$
11	Лимонная кислота	$C_6H_8O_7$ H_2O
12	Лимонно-кислый натрий трехзамещённый	$C_6H_8O_4Na_3$ H_2O
13	Желатин (медицинский)	Смесь животных белков
14	Бычий сывороточный альбумин	Белок (66 кДа)
15	Каолин (белая глина, каолинит)	$Al_4[Si_4, O_{10}](OH)_8$
16	Ацетон	C_3H_6O

Подготовка сывороток крови для РТГА. Для удаления ингибиторов гемагглютинации и нормальных агглютининов гусиных эритроцитов сыворотки крови обрабатывают одним из двух методов: адсорбцией каолином и гусиными эритроцитами или экстракцией ацетоном. Оба способа дают практически одинаковые результаты при обработке сывороток людей, мышей, морских свинок, кроликов. При работе с сыворотками крови птиц следует применять обработку ацетоном. Сыворотки, предназначенные для постановки РТГА, **нельзя прогревать!** Обработанные сыворотки пригодны для использования в течение 7–10 сут, если они хранятся при 2–4°С.

Адсорбция каолином. Цельную сыворотку разводят 1:5 ББР, pH 9,0 и добавляют равный объём 25% взвеси каолина. Смесь встряхивают 20 мин при комнатной температуре, а затем центрифугируют 10–15 мин при 2,5–3,0 тыс. об./мин. Надосадочная жидкость представляет собой обработанную сыворотку в разведении 1:10.

Экстракция ацетоном. Сыворотку разводят 1:5 охлаждённым физиологическим раствором (ФР) и добавляют 12 объёмов охлаждённого ацетона на 1 объём разведённой сыворотки. Образовавшийся преципитат осаждают центрифугированием при 2,5–3,0 тыс. об./мин в течение 5 мин, затем ацетон удаляют. Обработку повторяют ещё дважды, используя каждый раз свежую порцию ацетона в первоначальном количестве. Осадок высушивают под слабым вакуумом до образования сухого порошка, который разводят ББР, чтобы получить конечное разведение сыворотки 1:10.

Удаление нормальных агглютининов гусиных эритроцитов. На каждые 5 мл разведенной 1:10 сыворотки, после её обработки коалином или ацетоном, добавляют 100 мкл осадка гусиных эритроцитов. Адсорбцию проводят на ледяной бане в течение 20 мин, периодически встряхивая пробирки. Эритроциты удаляют центрифугированием в течение 10 мин при 1,5 тыс. об./мин.

Получение и подготовка эритроцитов гусей. Для РГА и РТГА используют эритроциты гусей-самцов. Кровь берут из подключичной вены в антикоагулирующий раствор Альзовера. Затем эритроциты трижды отмывают ДЖВБР в объёме, в 3 раза большем, чем исходный объём крови, центрифугируя после каждой отмывки по 10–15 мин со скоростью 1,5–2,0 тыс. об./мин. Из осадка эритроцитов на том же буфере готовят 10% взвесь и хранят её в широкодонных колбах под рыхлой ватной пробкой. Из этой основной суспензии готовят рабочее разведение эритроцитов. Для постановки реакции микрометодом используют 0,4% взвесь эритроцитов в ФБР с соответствующим значением (на 10 мл ФБР — 0,4 мл 10% суспензии эритроцитов).

Боратный буферный раствор. Для приготовления 1 л ББР, pH 9,0, берут NaCl (8,8 г), H_3BO_3 (3,15 г), NaOH (0,96 г). Навеску борной кислоты растворяют в 200 мл горячей дистиллированной воды, добавляют поваренную соль и едкий натр. Раствор охлаждают до 20 °С и доводят объём до 1,0 л; pH раствора после измерения (в случае отклонения) должен быть откорректирован до точного значения 9,0.

Фосфатные буферные растворы (*pH 6,0 и 7,0*) используют для приготовления взвеси эритроцитов. Показатели pH 6,0 и 7,0 в данном случае условны, так как указанные значения pH достигаются только при соединении с равным объёмом ББР, pH 9,0.

Растворы хранят при 4 °С. Из ФБР, pH 6,0 и 7,0, получают растворы с промежуточными pH, соединяя их в определённых соотношениях.

Альбумино-боратный буферный раствор. Для приготовления этого раствора используют альбумин из бычьей сыворотки крови. АББР получают в два этапа. Сначала готовят 4% раствор альбумина на ББР. Для этого навеску альбумина растворяют в боратном буфере, тщательно перемешивают и оставляют для полного растворения на сутки при 4 °С, затем pH раствора доводят, добавляя 1 М NaOH, до pH 9,0. Этот раствор стерилизуют 3-кратным прогреванием при 56–58 °С (по 30 мин в течение 3 дней подряд). АББ получают, соединяя 1 часть 4% раствора альбумина и 9 частей ББР. Конечное значение pH АББР доводится до 9,0. АББР 0,4% готовят перед опытом и хранят при 4 °С не более 5–7 сут.

Взвесь (*25%*) *каолина на боратном растворе* (*pH 9,0*). К 100 мл ББР добавляют 25 г каолина, перемешивают и фильтруют через двойной марлевый фильтр. Взвесь каолина хранят при 4 °С, перед использованием тщательно взбалтывают.

Раствор Альзовера используют как антикоагулянт при взятии эритроцитов гуся. Приготовление раствора описано в [4].

Декстрозо-желатино-вероналовый буферный раствор. Для его приготовления в 250 мл дистиллированной воды при температуре 65 °С растворяют 0,6 г желатины, 0,58 г веронала и после их полного растворения добавляют (в указанном порядке): 0,38 г мединала, 0,036 г

хлористого кальция, 0,12 г хлористого магния, 8,5 г поваренной соли, 10,0 г декстрозы. Раствор доводят дистиллированной водой до 1 л и стерилизуют автоклавированием 10 мин при 0,7 атм.; pH раствора должен быть 7,0–7,6.

Постановку РГА и РТГА микрометодом осуществляют в полистироловых панелях с объёмом лунки 0,2 мл. Разведения антигенов готовят на альбумино-боратном буфере, разведения сывороток — на боратном буфере pH 9,0. РГА и РТГА ставят в объёме 40 мкл. Если антиген заведомо высокого титра, то его начинают титровать с разведения 1:10 или 1:100. Пипеткой переносят в лунки на панели по 20 мкл каждого разведения антигена, начиная с наибольшего. К каждому разведению антигена добавляют по 20 мкл свежеприготовленной 0,4% взвеси гусиных эритроцитов в фосфатном буфере оптимального pH и двух смежных. Например, если оптимальным является pH 6,4, то РГА ставят с pH 6,2, 6,4 и 6,6. Отдельно ставят контроль эритроцитов без антигена на отсутствие спонтанной агглютинации. Пластины осторожно встряхиваются для перемешивания ингредиентов и оставляют до полного осаждения эритроцитов в контрольных лунках. При отсутствии специфической реакции эритроциты, оседая, имеют вид компактного осадка. Полная гемагглютинация имеет вид однородной пленки эритроцитов, покрывающей дно лунки. При неполной гемагглютинации плёнка сочетается с плотным осадком эритроцитов.

Титром антигена считают наивысшее его разведение, при котором обнаруживается интенсивная гемагглютинация («+++» или «++++»). Рабочей дозой антигена является 8 АЕ в одной капле. Антиген титруют в РГА, как указано выше. Исходя из титра антигена готовят разведение антигена, содержащее 16 АЕ. При соединении с сывороткой (1 капля антигена и 1 капля сыворотки) в реакции участвуют 8 АЕ антигена. После того как будет приготовлено рабочее разведение антигена, проводят его контрольное титрование, чтобы убедиться в правильности выбранной дозы (табл. 2.2.2). Для этого из рабочего разведения антигена, содержащего 16 АЕ, делают 5–6 двукратных разведений во вспомогательном ряду и переносят на панели по 2 капли, добавляя по 2 капли эритроцитов. Если доза выбрана правильно, то гемагглютинация должна быть в 4 лунках.

Таблица 2.2.2

Контрольное титрование рабочей дозы антигена

Предполагаемое число доз	Разведение рабочей дозы антигена						Фактическое число доз
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	
16 АЕ	4	4	4	3	0	0	16 АЕ
	4	4	2	0	0	0	8 АЕ
	4	4	4	4	4	0	32 АЕ

В РТГА двукратные разведения сыворотки взаимодействуют с постоянной дозой антигена — разведением, содержащим 8 АЕ антигена. Реакцию ставят в объёме 4 капель: по 1 капле антигена и сыворотки и 2 капли 0,4% взвеси эритроцитов в фосфатном буфере оптимального для данного антигена pH. Реакция протекает в два этапа. Первый этап — соединение сывороток и антигенов: контакт их при 4 °С в течение 18–20 ч. Второй этап — добавление эритроцитов, экспозиция 20–40 мин и учёт результатов.

При диагностических исследованиях сыворотку крови, взятую в остром и реконвалесцентном периоде, титруют только в одном и том же опыте одновременно, чтобы получить сопоставимые результаты.

Если рабочее разведение антигена содержит больше 16 АЕ, следует его развести, если меньше 16 АЕ, то нужно добавить соответствующее количество антигена и снова протитровать, чтобы проверить правильность рабочей дозы. Рабочую дозу антигена контролируют повторно при учёте результатов РТГА, чтобы узнать истинное количество доз антигена в реакции.

Техника постановки РТГА. Титрованием в лунках пластин готовят ряды двукратных разведений сыворотки. К одной капле каждого разведения сыворотки добавляют по одной капле антигена в рабочей дозе. Пластины осторожно встряхивают, закрывают крышками и помещают в холодильник при 4–6 °С на 18–20 ч. На следующий день в каждую лунку добавляют по 2 капли 0,4% взвеси эритроцитов

в ФБР оптимального pH. Пластины встряхивают, оставляют при комнатной температуре и учитывают РТГА через 30–40 мин. Чтобы исключить неспецифические реакции, ставят следующие контроли: контроль эритроцитов на спонтанную агглютинацию (2 капли 0,4% взвеси эритроцитов и 2 капли АББР); контроль на полноту удаления неспецифических гемагглютининов из сыворотки (1 капля обработанной сыворотки, 1 капля АББР и 2 капли эритроцитов); контроль рабочей дозы антигена; контроль специфичности антигена с гомологичной иммунной сывороткой.

Титром сыворотки считают наивысшее разведение, которое вызывает полную задержку гемагглютинации с 8 АЕ антигена. Сыворотки считают положительными, если они подавляют гемагглютинацию в разведении 1:10 и выше. Одной из наиболее частых ошибок при оценке результатов РТГА является учёт положительных результатов, связанных с неполным удалением ингибиторов, поэтому все сыворотки, положительные в предварительном опыте РТГА, при повторном их титровании должны пройти контроль на ингибиторы. Для этого их прогревают (в разведении 1:10) в течение 1 мин на кипящей бане и в одной или нескольких разведениях испытывают в РТГА против 8 АЕ антигена. Прогревание приводит к разрушению АТ, а ингибиторы, как правило, остаются и подавляют гемагглютинацию. Косвенным показателем присутствия ингибиторов является взаимодействие сыворотки с несколькими антигенами арбовирусов разных антигенных групп.

Особенности постановки РГА и РТГА для выявления гемагглютининов вирусов гриппа [13]. Вирусы проявляют свои гемагглютинирующие свойства избирательно в отношении эритроцитов определённых видов животных и птиц. Так, например, для вирусов гриппа А, изолированных на РКЭ, высокая чувствительность отмечена как к эритроцитам птиц (кур, гусей), так и некоторых млекопитающих (человека, морской свинки). В то же время вирусы, изолированные в клетках культуры ткани, имеют большую чувствительность к эритроцитам млекопитающих.

Постановка РГА предусматривает проведение кратных разведений (2- или 10-кратных) вирусосодержащего материала в 96-луночных планшетах с V- или U-образным дном в объёме 50 мкл с последующим добавлением равного объёма взвеси эритроцитов. Наибольшее разведение вируса, при котором наблюдается полная агглютинация эритроцитов, принимают за титр вируса. Титр вируса в последующем используют для подготовки рабочей дозы при типировании выделенных изолятов в РТГА.

Различия между вирусами гриппа А и В, определение субтипа вируса гриппа А, парагриппозных вирусов являются первым шагом в характеристике новых агглютинирующих изолятов. Кроме того, определение уровней специфических АТ приобретает большое значение, особенно при ретроспективной диагностике. Для этих исследований традиционно применяют РТГА. В зависимости от поставленных целей в реакции используют диагностические сыворотки (полученные при иммунизации крыс, хорьков, овец или птиц) или диагностические антигены к циркулирующим штаммам.

Постановка РТГА включает в себя следующие основные этапы работы: приготовление взвеси эритроцитов; определение титра вируса и подготовка его рабочей дозы; обработка сывороток (диагностических или исследуемых) от неспецифических ингибиторов.

Для постановки реакции используют эритроциты того животного, с которыми исследуемый вирус даёт наиболее постоянные результаты: грипп А и В — 0,75% эритроциты человека 0(1) группы крови (для вирусов гриппа, выделенных на культуре клеток MDCK); 0,6% эритроциты кур (для вирусов гриппа, выделенных на куриных эмбрионах) и 0,5% эритроциты морской свинки (для вирусов парагриппа).

Подготовка рабочей дозы вируса предполагает выполнение исследований в несколько этапов: определение титра вируса в РГА, с последующим разведением вируса, рабочая доза которого должна составлять не менее 8 АЕ. При этом выполнение т.н. «обратного титрования» крайне необходимо для подтверждения правильности подготовки рабочей дозы.

Одним из наиболее существенных факторов неспецифического противогриппозного иммунитета являются ингибиторы — вещества, содержащиеся в сыворотках человека и животных. По своим биологическим свойствам они неоднородны. Выделяют α-, β- и γ-типы ингибиторов. Причём α- и β-типы термолабильны и неактивны после прогревания при 56 °С в течение 30 мин. В то же время γ-ингибиторы являются термостабильными, и для их разрушения необходима специальная обработка. Среди методов обработки сывороток можно перечислить следующие: фильтратом нехолерного вибриона (содержит фермент нейраминидазу); перйодатом калия (0,05 М KJO_4) или каолином (25% взвесь в ФР).

Постановку реакции проводят в 96-луночных планшетах с V- или U-образным дном. В планшет вносят по 25 мкл физиологического раствора за исключением 1-й лунки. В первую лунку вносят 50 мкл исследуемой (или диагностической) сыворотки, обработанной от ингибиторов. Готовят двукратные разведения сыворотки, перенося по 25 мкл последовательно из первой лунки во вторую и далее. Затем в каждую лунку добавляют по 25 мкл антигена (диагностического или тестируемого гемагглютинирующего изолята) в рабочей дозе 8 АЕ, встряхивают и оставляют на контакт в течение 30 мин при комнатной температуре (вирусы гриппа) или при 4 °С (вирусы парагриппа). После контакта во все лунки добавляют по 50 мкл взвеси эритроцитов и оставляют на контакт в течение 30–60 мин.

Для определения типа или подтипа вируса используют известную для исследователя диагностическую сыворотку. Задержка гемагглютинации указывает на соответствие вида вируса и взятой сыворотки, отсутствие задержки гемагглютинации свидетельствует о несоответствии вида взятой сыворотки.

При наличии АТ в исследуемой сыворотке с известным для исследователя диагностическим антигеном наступает задержка гемагглютинации. За титр сыворотки принимают её наибольшее разведение, вызывающее полную задержку гемагглютинации. Пробы сывороток, взятые в острый период болезни и через 2–3 нед. после выздоровления, проверяются одновременно. Диагностическое значение имеет нарастание титра АТ в 4 раза и более.

Литература

1. *Выделение* вирусов гриппа в клеточных культурах и куриных эмбрионах и их идентификация: Мет. рек. — СПб., 2006. — С. 21–24.
2. *Выявление* циркуляции арбовирусов. Методы вирусологических и серологических исследований. Клинико-эпидемиологические характеристики малоизученных арбовирусных инфекций. Подходы к мониторингу природных очагов арбовирусов / Ред. Д.К. Львов // Итоги науки и техники. — Т. 25. — М.: ВИНИТИ, 1991. — 116 с. — (Сер. Вирусология).
3. *Методы* определения показателей качества иммунобиологических препаратов для профилактики и диагностики гриппа: Мет. ук. МУ 3.3.2.1.1758-03. — М., 2005.
4. *Шубладзе А.К., Гайдамович С.Я.* Краткий курс практической вирусологии. — М.: Медгиз, 1954.

2.2.1.7. Метод флуоресцирующих антител (*Бутенко А.М.*)

Методы иммунофлуоресценции являются гистохимическими методами, объединяющими возможности иммунологических и гистохимических исследований. Феномен иммунофлуоресценции даёт возможность обнаруживать специфический вирусный антиген в инфицированных клетках при обработке их мечеными АТ. Комплекс антиген—АТ, несущий в себе флуоресцентный краситель, выявляется под действием ультрафиолетовых волн люминесцентного микроскопа. Предпосылкой для применения МФА в биологии и медицине стали исследования, доказывающие, что молекула АТ, связанная с химическими группами флуорохромов, не теряет своей иммунологической активности.

Известны две основные модификации МФА, которые получали наиболее широкое распространение для изучения многих вирусов и серодиагностики вирусных заболеваний, таких как бешенство, грипп, парагрипп, ЦМВ- и аденовирусные инфекции, корь, герпес, оспа, ветрянка, гепатит В, ГЛПС, КГЛ, колорадская клещевая лихорадка, лихорадки Марбург и Эбола, КЭ и др. [1, 2].

Обязательным моментом выполнения любой модификации МФА является фиксация антигенсодержащих препаратов. Для этой цели обычно используют ацетон, который не только фиксирует клетки, но и снижает инфекционную активность вирусов. Непосредственно перед фиксацией предметные или покровные стёкла с заражёнными клеточными культурами, срезами органов и тканей, мазками-отпечатками органов и другими нанесёнными вирусосодержащими материалами отмывают в ФР в течение 20–30 с, после чего их подсушивают на гофрированной фильтровальной бумаге. Высохшие стёкла погружают на 20 мин в охлаждённый ацетон, затем подсушивают на фильтровальной бумаге. В работе с особо опасными инфекциями для полноты обеззараживания материала препараты дополнительно подвергают облучению под УФ-лампами в течение 40 мин. Препараты, не подлежащие окрашиванию в день фиксации, можно хранить в пенициллиновых флаконах (до 10–15 стёкол в 1 флаконе) при –20 °С до полугода, а при –70 °С — от года до 1,5 лет. Возможен и другой доступный метод приготовления препаратов, при котором клеточные суспензии со стандартной концентрацией инфицированных клеток раскапывают в лунки или на поверхность предметных стёкол.

Прямой метод флуоресцирующих антител [3]. На фиксированные антигенсодержащие препараты наносят рабочее разведение содержащей специфические АТ гамма-глобулиновой фракции сыворотки крови, меченной флуоресцирующим красителем (как правило, флуоресцеин-изотионатом). Для снижения неспецифического свечения фона в состав этого конъюгата рекомендуется включать в равной пропорции рабочее разведение бычьего альбумина, меченного фторидом сульфародамина В. Конъюгат равномерно распределяют по всей поверхности препарата, избегая образования пузырьков воздуха. Стёкла помещают во влажную камеру с температурой 37 °С на 30 мин. Затем препараты тщательно отмывают проточной водой (около 10 мин) ополаскивают в 2–3 порциях дистиллированной воды, высушивают на воздухе при комнатной температуре и просматривают в люминесцентном микроскопе. Специфическая реакция в виде свечения (диффузного или гранулярного характера) обнаруживается в том участке препарата, где произошла реакция антиген–АТ. Прямой МФА используется в основном при индикации и идентификации специфических вирусных антигенов.

Непрямой метод флуоресцирующих антител (НМФА) [5] включает два этапа постановки: сначала неконъюгированная иммунная сыворотка реагирует с антигеном, а затем с образовавшимся комплексом вступает во взаимодействие конъюгированный антивидовой белок, специфичный в отношении вида — источника иммунной сыворотки.

Основные детали проведения НМФА сводятся к следующему. На фиксированные препараты наносят по капле нативной иммунной сыворотки, распределяя её по всей поверхности препаратов, инкубируют их во влажной камере 37 °С × 30 мин, тщательно отмывают проточной водой 10 мин, ополаскивают дистиллированной водой, высушивают при комнатной температуре и наносят меченные флуорохромом антивидовые АТ (в рабочем разведении). После контакта во влажной камере 37 °С × 30 мин препараты тщательно отмывают, как и в первом случае, подсушивают на воздухе и просматривают в люминесцентном микроскопе. В отличие от прямого МФА с помощью НМФА можно не только выявлять и типировать вирусный антиген, но также проводить индикацию и титрование противовирусных АТ. Для этой цели готовят 2- или 10-кратные разведения исследуемой иммунной сыворотки на ФР. Каждое разведение наносят на стекло с фиксированными антигенсодержащими клетками, выдерживают во влажной камере 37 °С × 30 мин, отмывают, подсушивают, наносят меченную флуорохромом антивидовую сыворотку и после контакта и отмывки просматривают в люминесцентном микроскопе. Титром сыворотки считают её конечное разведение, вызывающее отчётливое специфическое свечение не менее чем в 15 клетках препарата.

При использовании НМФА в целях серодиагностики целесообразно иметь запас заранее наготовленных и фиксированных в ацетоне антигенсодержащих клеточных культур. Процесс

их приготовления заключается в следующем. Во флаконы с вложенными в них кусочками покровных стёкол вносят клеточную суспензию в концентрации от 100 до 150 тыс. клеток в 1 мл (в зависимости от вида клеточной линии). Для исследований с арбовирусами наиболее часто используют культуры клеток Vero, ВНК-21, фибробласты куриных эмбрионов, клетки комариных культур. Через 24–48 ч после посева клеток и образования монослоя культуру промывают однократно физиологическим раствором или питательной средой без сыворотки, во флакон вносят по 0,2 мл вирусосодержащего материала. При этом рабочее разведение вируса выбирается таким образом, чтобы число инфицированных клеток в готовом препарате составляло не менее 30%. Контакт вируса с клетками осуществляют при 37 °С в течение 30–40 мин, затем неадсорбированный вирус удаляют из флаконов, и в них вносят по 1–2 мл поддерживающей среды без сыворотки. В тех случаях, когда клетки заражают вирусосодержащей культуральной жидкостью, во флаконы её сразу вносят по 1–2 мл в соответствующем разведении. Заражённые культуры переносят в термостат с температурой 37 °С. Через определённое время препараты выборочно просматривают в люминесцентном микроскопе (по 2–3 стекла) и при обнаружении в клетках достаточного количества специфического вирусного антигена остальные клетки тут же фиксируют. Для просмотра препаратов, обычно заключенных в дистиллированную воду или в щелочные буферные растворы (например, глицерин с 10% раствором Трис-буфера в соотношении 9:1), рекомендуется использовать водно-иммерсионный объектив, возбуждающие фильтры ФС-1-2, СС-15-2, ВС-8-2 и запирающие фильтры № 1 или № 2 (для отечественных микроскопов). Правильно выбранная смесь конъюгатов должна обеспечить изумрудно-зелёное свечение специфического антигена в инфицированных клетках на слабом оранжево-красном, жёлто-оранжевым или серо-жёлтом фоне флуоресценции нормальных клеток. Оценку интенсивности вызываемого свечения проводят по общепринятой 4-крестовой шкале:

- «++++» — очень интенсивная;
- «+++» — интенсивная;
- «++» — достаточно яркая;
- «+» — слабовыраженная;
- «–» — отсутствие свечения (клетки окрашены в оранжево-красный или серо-жёлтый цвет).

Реакция иммунофлуоресценции предусматривает постановку следующих обязательных контролей: 1) окрашивание специфическим конъюгатом неинфицированных контрольных клеток; 2) окрашивание инфицированных клеток гетерологичным конъюгатом или при НМФА предварительная обработка инфицированных клеток гетерологичной сывороткой; 3) обработка инфицированных клеток неиммунными сыворотками.

Во всех этих вариантах контролей в препаратах должна наблюдаться слабая оранжево-жёлтая, серо-жёлтая или оранжево-красная флуоресценция фона. Прямой и непрямой варианты МФА имеют свои преимущества и недостатки. К достоинствам прямого метода следует отнести относительную простоту его применения и высокую специфичность. НМФА обладает большей чувствительностью. Использование НМФА исключает необходимость конъюгирования каждой специфической иммунной сыворотки. Для проведения серологической идентификации штаммов достаточно иметь, например, набор иммунных референс-сывороток или ИАЖ, полученных при иммунизации животных одного вида и одну меченую сыворотку против глобулинов этого животного. При диагностическом обследовании НМФА парных сывороток больных или здоровых людей необходимо располагать античеловеческим конъюгированным гамма-глобулином. Применение конъюгированного иммуноглобулина против IgM позволяет осуществлять ускоренную диагностику вирусных инфекций, обследуя сыворотки, взятые у больных в ранний период заболевания [4].

Литература

1. *Методы* лабораторной диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдром: Мет. рек. — М., 1982.

2. *Организация* эколого-эпидемиологического мониторинга территории Российской Федерации: Мет. рек. / Ред. Д.К. Львов. — М.: МЗ РФ, 1995. — 128 с.
3. *Coons A.H., Creech H.J., Jones R.N. et al.* The demonstration of pneumococcal antigen in tissues by the use of fluorescent antibody // J. Immunol. — 1942. — V. 45. — P. 159–170.
4. *Niklasson B., Lunkdkvist A.* Virus detection and identification with serological tests. 1. Indirect immunofluorescent antibody test // In: Manual of hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome / Eds. H.W. Lee, C. Calisher, C. Schmaljohn. — Seoul, 1998. — P. 83–86.
5. *Weller T.H., Coons A.H.* Fluorescent antibody studies with agents of varicella and herpes zoster propagated in vitro // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1954. — V. 86. — № 4. — P. 789–794.

2.2.1.8. Клеточные культуры (*Подчерняева Р.Я., Дерябин П.Г.*)

Прошёл целый век с момента первых попыток культивирования вирусов осповакцины и полиомиелита (Levaditi C., 1914) в культуре клеток [28], однако только в последние 50–60 лет клеточные культуры стали одним из основных методов применения в вирусологии. J.F. Enders и соавт. (1949) расширили исследования по культивированию в клеточных культурах вируса полиомиелита, а вскоре и других вирусов, были разработаны методы получения первичных клеточных линий путём трипсинизации разных органов животных, усовершенствованы условия культивирования клеток на различных субстратах для роста клеток и т.д. Было установлено, что при работе с клеточными культурами необходимо соблюдение оптимальных условий культивирования: температуры в пределах 36–38 °С, pH 7,2–7,4, определённого солевого состава питательной среды. Фундаментальные исследования по определению метаболических потребностей клеток провели J.F. Morgan и соавт. (1950). Специальными исследованиями H. Eagle (1959) установил, что для роста клеток необходимы 13 аминокислот. Известно, что живому организму необходимы 8 незаменимых аминокислот (изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланил, треонин, триптофан, валин), а изолированной клетке, кроме этого, требуется ещё пять (аргинин, глютамин, гистидин, тирозин, цистеин). Для нормального роста *in vitro* важным компонентом питательной среды являются глюкоза и витамины, из которых большинство принадлежит к группе В. Недостаток витаминов частично компенсируют добавления сыворотки крови [7]. Важен сбалансированный состав основных питательных сред, применяемых для культивирования клеток (199, Игла, Игла МЕМ, ДМЕМ, RPMI 1640), а также фракционный состав белка различных сывороток.

В настоящее время клеточные культуры находят широкое применение в различных областях биологии, медицины, ветеринарии и биотехнологии. Использование клеточных культур позволяет исследовать биологические процессы, которые сложно, а подчас невозможно изучить в организме лабораторных животных. Важную роль клеточные культуры играют в биотехнологии при производстве многих вакцин, диагностических тест-систем и биологически активных веществ. Культуры клеток в качестве тест-объектов применяют при доклиническом испытании новых фармакологических, лечебных и косметических средств, а также пищевых добавок. Всё это требует стандартизации работы с клеточными культурами в оборудованных лабораториях. Это требование связано с тем, что при изменении условий культивирования и хранения перевиваемых клеточных линий нередко возникают новые клеточные варианты, отличающиеся по морфологии, ростовым показателям, чувствительности к вирусам и препаратам. Наличие таких вариантов осложняет, а иногда и исключает воспроизведение результатов в экспериментах с одними и теми же по наименованию клетками.

Ещё в 1989 г. в нашей стране были разработаны методические указания «Аттестация перевиваемых клеточных линий — субстратов производства и контроля медицинских препаратов» (ЗД42-28-10-89), выполнению которых и по сей день придерживаются в работе с культурами клеток. В НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского подготовлены «Методические рекомендации по работе с клеточными культурами (культивирование первичных и перевиваемых клеток)» [12] и методические

рекомендации «Технологический процесс криоконсервации перевиваемых клеточных линий» [13], которые были утверждены на Лабораторном совете Федеральной службы Роспотребнадзора. В нашей стране самая большая коллекция перевиваемых клеточных линий позвоночных расположена на базе НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского (лаборатории культур тканей). Она представлена в «Каталоге Всесоюзной коллекции клеточных культур» [8], в «Human and Animal cell lines Catalogue» [26] и в «Каталоге Российской коллекции клеточных культур (РККК)» [9]. В коллекции, насчитывающей более 200 линий, имеются культуры клеток всех органов человека (перевиваемые монослойные, диплоидные и суспензионные лимфобластоидные культуры), а также линии клеток многих видов животных (обезьян, мышей, хомячков, свиней, лошадей, коров, собаки, крысы, кролика, овец, кошки, летучих мышей, мунжака. норок и др.). В коллекцию включены линии ВИЧ-чувствительных клеток, а также несколько десятков линий человека и животных, которые отсутствуют в других коллекциях Европы.

Все культуры клеток подробно изучены, на каждую из них имеется паспорт. В качестве примера представляем *пример содержания паспорта диплоидной клеточной линии ЛЭЧ*, полученной нами ранее.

1. Обозначение линии: ЛЭЧ 385/13.

2. Ткань, из которой получена линия: лёгкое эмбриона человека.

3. История линии: линия получена в лаборатории из лёгочной ткани 10-недельного эмбриона человека мужского пола путём механического измельчения без трипсинизации, с высевом и последующим диспергированием эксплантатов. Клетки размножены на среде Игла с 10% ЭТС и заморожены (маточная закладка) на уровне 6-го пассажа в количестве 156 ампул, содержащих по 1,5 млн клеток. Клетки ЛЭЧ прошли контрольное обследование в полном объёме, включая определение туморогенности методом колониеобразования в мягком агаре, а также в тесте *in vitro* (внесение испытуемых клеток в органную культуру кожи куриного эмбриона).

4. Культуральные характеристики: среда для культивирования — Игла МЕМ и среда 199 (1:1) (90%), ЭТС (8–10%); посевная доза — 100–120 тыс. клеток в 1 мл; кратность рассева — 1:2–1:3; метод снятия — 0,02% версена (500 мл), химопсин (25 мг); частота пассирования — через 3–4 сут.

5. Сведения о контаминантах линии: бактерии — не обнаружены; грибы — не обнаружены; микоплазмы — нет; патогенные вирусы — не обнаружены.

6. Чувствительность к вирусам: чувствительна к вирусу герпеса, осповакцины, цитомегалии, везикулярного стоматита, полиовирусу 2-го типа, бешенству, кори, энцефалиту и др.

7. Изоферменты культуры: Г-6-ФДГ медленного типа, ЛДГ представлена 5 изоформами, характерными для клеток приматов.

8. Модальный класс: 46 хромосом (2n = 46).

9. Морфология культуры: культура состоит из фибробластоподобных клеток с ядрами овальной и удлинённой формы. Ядрышки круглые по 1–4 в ядре. Цитоплазма мелкосетчатая. Включения не обнаружены.

10. Кариология культуры: клетки имеют диплоидный набор хромосом (46 хромосом), хромосомные аберрации не обнаружены; полиплоидность 2–3%.

11. Кариотип: соответствует нормальному мужскому (46,XY); окраска стандартным методом и G-методом.

Согласно требованиям ВОЗ, каждый паспорт клеточной линии обязательно отражает историю получения, условия культивирования (питательная среда, сыворотка), сведения о туморогенности, контаминации, данные по морфологии и кариологии, по чувствительности к вирусам, которая напрямую зависит от состояния экспериментальной модели, в данном случае от культуры клеток.

Для культивирования клеток необходимы два основных компонента: наличие оптимальных питательных сред и нетоксичных нативных сывороток животных.

Для сохранения генофонда коллекционных линий требуется соблюдение режима криоконсервации. Мы проводим криоконсервацию на автоматическом программном аппарате Minico-

ol LC 40 (Франция). Среда для консервации состоит из 70% питательной среды (в зависимости от вида клеток), 20% ЭТС и 10% глицерина, которая обеспечивает жизнеспособность клеток, по нашим данным, на 5,8–6,5% больше, чем DMSO. Учитывается концентрация клеточной суспензии (не менее 3–4 млн клеток/мл), температура консервации, скорость охлаждения клеток. После консервации клетки хранятся в жидком азоте в сосуде Дьюара [13].

При деконсервации клеток необходимо соблюдать следующие требования: использовать питательную среду строго по паспорту, ЭТС, предварительно проверенную на токсичность и ростовую активность. Также необходимо определять жизнеспособность и индекс пролиферации (ИП), проводить изучение морфологии и контаминации культур (в основном микоплазмой). Результаты определения жизнеспособности различных клеточных линий человека и животных, хранившихся различное время в жидком азоте при –196 °С, после их деконсервации показывают, что большая часть клеточных линий при длительном хранении (свыше 20 лет) являлись криорезистентными, сохраняя достаточно высокую жизнеспособность (больше 80%). В отличие от клеток человека, четыре из 20 линий клеток животного происхождения (Vero, BSC-1, Ltk$^-$, 3T3/NIH) оказались криочувствительными, теряя жизнеспособность (до 20–30%) после 20 лет хранения (табл. 2.2.3).

В отношении применения питательных сред особых сложностей нет, так как имеется большое количество фирм их производящих. Основной проблемой является наличие нетоксичных нативных сывороток животных (коров, телят и др.), производимых тоже различными фирмами, но, к сожалению, многие из них токсичны для клеток, а иногда и контаминированы микоплазмой.

Таблица 2.2.3

Жизнеспособность клеточных линий после хранения в жидком азоте

Видовая принадлежность клеток	Линия	Происхождение	Срок хранения	Жизнеспособность, %
Человек	ЛЭЧ	Лёгкое эмбриона	9 мес.	98
			5 лет	90
	Chang conjunctiva (l-5c-4)	Нормальная конъюнктива	6 мес.	99
			23 года	80
	Chang liver	Печень	1 год	96
			23 года	80
	FL	Амнион	13 лет	85
			18 лет	80
	K-562	Миелогенная лейкемия	1 год	80
	HeLa	Опухоль шейки матки	4 мес.	96
			8 мес.	88
			13 лет	85
	GL6	Глиобластома	20 лет	80
	HT-29	Опухоль кишечника	2 года	90
			20 лет	70
	HepG2	Гепатома	20 сут	91
	Daudi	Лимфома Беркитта (суспензионная)	8 лет	90
			20 лет	80
	Raji	Лимфома Беркитта	14 лет	85

Продолжение табл. ↳

Окончание табл. 2.2.3

Видовая принадлежность клеток	Линия	Происхождение	Срок хранения	Жизнеспособность, %
Обезьяна	Vero	Почка зелёной мартышки	2 мес.	86
			4 мес.	70
			28 лет	35
	BSC-1	Почка зелёной мартышки	28 лет	30
	4647	Почка зелёной мартышки	11 лет	90
	MA-104	Почка макаки-резус	16 лет	80
	LLC-MK2	Почка макаки-резус	12 лет	85
Мышь	L929	Эмбриональные фибробласты	3 года	94
			25 лет	88
	Ltk^-	Фибробласты	15 лет	20
	3T3/NIH	Фибробласты	20 лет	30
	JAC-1	Лимфома	21 год	88
Собака	МДСК	Почки	15 лет	80
Свинья	СПЭВ	Почки	10 мес.	90
Кошка	CRFK	Почки	8 лет	85
Курица	ЛЯК	Лимфома яичника курицы	23 года	90

Учитывая нестандартность сывороток, по рекомендации ВОЗ, используют питательные среды с низким содержанием сывороток из гидролизатов соевой и рисовой муки, разработанные в НПО «Вектор». Оптимизированный состав этих сред представляет собой определённые концентрации ферментативных гидролизатов, растворенных в сбалансированных растворах Эрла и Хенкса соответственно, в которые дополнительно добавлены витамины, микроэлементы и индивидуальные аминокислоты. Для примера представлено изучение пролиферации клеток Vero и МДСК на протяжении 3 пассажей в среде с гидролизатом сои с различной концентрацией ЭТС (табл. 2.2.4). Можно видеть, что для пролиферации клеток МДСК при культивировании с соевой средой достаточно добавление только 2% сыворотки, в то время как для хорошей пролиферации клеток Vero требуется добавление 5% сыворотки. Морфология и кариология клеток МДСК и Vero не менялись при использовании соевой среды [5].

Для проведения биотехнологических исследований на современном уровне для культивирования клеток желательно применять полностью бессывороточные среды. Список таких сред, как правило, широко представлен во многих каталогах, но цена их нам недоступна, что определяет необходимость поиска отечественных бессывороточных сред, в частности «Гибрис-2» производства ООО «ПанЭко» (табл. 2.2.5). Адаптация клеток к этой среде проводится поэтапно. Так, для получения адаптированной линии клеток МДСК к среде «Гибрис-2» проводят 4 пассажа с 3% ЭТС, 3 пассажа — с 2% ЭТС, 5 пассажей — с 1% ЭТС и 6 пассажей — без сыворотки. Показано, что ИП, идентичный с контрольными значениями, был отмечен только в присутствии 1–2% ЭТС, а культивирование без сыворотки не приводило к контрольным показателям. Возможно, требуется большее количество пассажей для полной адаптации клеток в бессывороточной среде. Таким образом, следует учитывать, что при применении бессывороточных сред необходима предварительная адаптация клеток [16, 17].

Для получения хороших показателей пролиферации клеток (в 2 раза и более) следует при-

Таблица 2.2.4

Индексы пролиферации клеток Vero и МДСК в питательной среде, содержащей гидролизат соевой муки

Культура клеток	Питательная среда	Концентрация ЭТС, %	Индексы пролиферации клеток после пассажей		
			1	2	3
Vero	Игла	5	5,00 ± 0,12 (n = 3)	4,90 ± 0,06 (n = 3)	5,00 ± 0,06 (n = 3)
		3	3,50 ± 0,06 (n = 3)	3,00 ± 0,12 (n = 3)	1,20 ± 0,12 (n = 3)
		2	2,00 ± 0,31 (n = 3)	1,00 ± 0,29 (n = 3)	0,70 ± 0,12 (n = 3)
	С гидролизатом сои	5	4,90 ± 0,06 (n = 3)	4,80 ± 0,01 (n = 3)	4,90 ± 0,12 (n = 3)
		3	4,80 ± 0,06 (n = 3)	5,00 ± 0,06 (n = 3)	4,70 ± 0,12 (n = 3)
		2	1,00 ± 0,29 (n = 3)	0,90 ± 0,12 (n = 3)	< 1,0
МДСК	Игла	5	5,00 ± 0,12 (n = 3)	4,90 ± 0,06 (n = 3)	5,10 ± 0,06 (n = 3)
		3	3,80 ± 0,17 (n = 3)	3,50 ± 0,06 (n = 3)	2,20 ± 0,15 (n = 3)
		2	1,90 ± 0,26 (n = 3)	2,09 ± 0,17 (n = 3)	0,70 ± 0,15(n = 3)
	С гидролизатом сои	5	5,10 ± 0,06 (n = 3)	5,00 ± 0,17 (n = 3)	5,00 ± 0,06 (n = 3)
		3	5,00 ± 0,12 (n = 3)	5,00 ± 0,21 (n = 3)	5,20 ± 0,06 (n = 3)
		2	5,00 ± 0,12 (n = 3)	4,99 ± 0,20 (n = 3)	4,80 ± 0,01 (n = 3)

Таблица 2.2.5

Адаптация клеток МДСК к росту в среде «Гибрис-2»

Пассаж	ЭТС, %	«Гибрис-2»		ЭТС, %	Игла	
		ИП	жизнеспособность (%)		ИП	жизнеспособность, %
1	3	7,0	92	5	4,8	96
2	3	5,2	98	5	4,5	96
3	3	6,0	97	5	7,0	98
4	3	5, 6	98	н.д.	н.д.	н.д.
1	2	6,4	98	5	7,5	98
2	2	6,0	96	5	7,0	89
3	2	6,5	98	5	6,0	99
1	1	7,0	96	5	6,0	98
2	1	8,0	87	5	6,0	96
3	1	7,0	97	5	6,0	97
4	1	6,5	96	5	6,0	98
5	1	6,0	96	5	6,5	97
1	0	3,0	97	5	6, 0	97
2	0	2,5	97	5	6,0	98
3	0	2,8	96	5	6, 0	97
4	0	2,2	85	5	6,0	97
5	0	2,0	85	5	6,0	97
6	0	2,0	85	5	6,0	97

менять гомологичные кондиционные среды, которые получают после стандартного культивирования клеток в различных питательных средах (199, Игла, Игла МЕМ), с нативными сыворотками животных, а затем добавляют $^1/_3$ объёма этой среды либо к гомологичной культуре, либо к другой культуре клеток. Такие среды содержат метаболиты, являющиеся факторами роста для гомологичных клеток. На модели различных клеток было показано, что добавление $^1/_3$ гомологичной кондиционной среды в стандартную ростовую среду при последующем культивировании клеток приводит к увеличению их жизнеспособности, адгезивной и ростовой активности, а при добавлении гетерологичной кондиционной среды от других линий клеток наблюдалось, наоборот, снижение пролиферации клеток в 2,0–2,5 раза (табл. 2.2.6). При культивировании клеток с гетерологичными кондиционными средами отмечались морфологические изменения в ядре и цитоплазме.

Таблица 2.2.6

Пролиферация клеток при культивировании с гомо- и гетерологичными кондиционированными средами (КС)

Культура клеток	**Питательная среда**	**Индекс пролиферации**		
		Контроль	**+КС HeLa**	**+КС L929**
HeLa	199	5,0	7,0	2,4
L929	199	4,0	2,8	5,0
Культура клеток	**Питательная среда**	**Контроль**	**+КС МДСК**	**+КС Chang liver**
L929	199	3,6	4,4	2,0
Chang liver	Игла	4,0	2,3	4,0
Культура клеток	**Питательная среда**	**Контроль**	**+KCL41**	**+КС Vero**
L41	Игла МЕМ	4,0	4,6	2,0
Vero	Игла МЕМ	2,5	1,9	2,8
ЛЭЧ	Игла МЕМ	контроль	+КС ЛЭЧ	
ЛЭЧ	Игла МЕМ	2,2	3,3	н.и.

Другим важным ингредиентом для культивирования клеток является наличие нативных сывороток животных. Для выяснения возможной замены нестандартных токсичных эмбриональных сывороток телят нами была проведена работа по изучению пролиферативной активности различных сывороток животных (северных оленей, суягных овец, свиней, даже морских котиков в период их забоя). Для примера представлена пролиферация 2 клеточных линий ЛЭЧ и Vero с разными сериями (№ 4, 8, 10, 34) сывороток северных оленей, полученных из Курской биофабрики (табл. 2.2.7). В таблице представлены 4 серии оленьих сывороток, в качестве контроля применяли сыворотку ЭТС двух производителей (Белорусский НИИ эпидемиологии и микробиологии и НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи). Диплоидные клетки ЛЭЧ были более чувствительны, ИП снижены в 3 сериях до 0,8–1,0 по сравнению с ИП клеток Vero, где пролиферация была такая же, как в контроле. Таким образом, было показано, что оленьи сыворотки можно использовать для культивирования клеток Vero, которые наиболее часто применяются для биотехнологических целей. С другими видами сывороток (суягных овец и свиней) также были получены неплохие результаты пролиферативной активности и жизнеспособности клеток.

Однако вопрос стандартизации условий культивирования клеток в зависимости от наличия доброкачественных сывороток или их заменителей не утрачивает своего значения. Поэтому были проведены исследования по получению и применению стимулирующих рост белков, выделенных из сывороток северных оленей, суягных овец и свиней с помощью водного раствора полиэтиленгликоля (4–8 кДа). Данный раствор способствует удалению путём осаждения гамма-глобулиновой фракции, содержащей микоплазмы, ингибиторы, антитела и другие контаминирующие агенты. Последние представлены главным образом альбуминовой и альфа-глобулиновой фракциями, которые являются белковыми факторами роста, влияющими на пролиферацию клеток. В таблице 2.2.8 представлена пролиферативная активность

Таблица 2.2.7

Пролиферативная активность клеточных культур с использованием сывороток северных оленей

Клеточная линия	Серии сывороток оленей	ИП	Жизнеспособность, %	Контроль ЭТС	ИП	Жизнеспособность, %
ЛЭЧ	№ 4	1,0	72	№ 215 БелНИИ	2,0	92
	№ 8	2,0	94	№ 140		
	№ 10	0,8	53	НИИ им. Гамалеи	1,8	90
	№ 34	1,0	68	НИИ им. Гамалеи	1,8	90
Vero	№ 4	5,0	90	№ 215 БелНИИ	4,3	90
	№ 8	5,0	90	№ 140		
	№ 10	6,0	92	НИИ им. Гамалеи	5,0	90
	№ 34	6,0	92	НИИ им. Гамалеи	5,0	90

Таблица 2.2.8

Пролиферативная активность клеточных линий при культивировании с различными ростовыми белками

Протеин и сыворотка	Соотношение протеина и сыворотки	Индекс пролиферации после 5-го пассажа						
		СПЭВ	Vero	L-929	HeLa	Нер-2	МДВК	МДСК
Ростовой белок свиней	0,2% ростового белка	4,41 ± 0,12	5,1 ± 0,11	2,81 ± 0,13	3,71 ± 0,05	3,91 ± 0,14	2,34 ± 0,14	2,61 ± 0,22
	2% ЭТС	5,40 ± 0,18	5,22 ± 0,17	3,52 ± 0,14	4,03 ± 0,08	4,01 ± 0,12	3,10 ± 0,25	3,74 ± 0,18
Ростовой белок суягных овец	0,2% ростового белка	3,20 ± 0,19	4,64 ± 0,12	2,73 ± 0,09	2,61 ± 0,14	2,52 ± 0,12	1,30 ± 0,27	1,80 ± 0,25
	2% ЭТС	4,80 ± 0,20	5,21 ± 0,13	3,82 ± 0,07	4,20 ± 0,17	3,03 ± 0,08	2,50 ± 0,11	3,24 ± 0,14
Ростовой белок свиней	0,2% ростового белка	4,40 ± 0,05	4,81 ± 0,12	3,00 ± 0,11	3,42 ± 0,09	3,08 ± 0,1	2,42 ± 0,07	2,70 ± 0,08
	2% ЭТС	5,21 ± 0,10	5,42 ± 0,08	4,20 ± 0,17	4,15 ± 0,16	3,11 ± 0,07	3,42 ± 0,11	3,50 ± 0,13
ЭТС*	10% ЭТС	5,00 ± 0,08	5,10 ± 0,10	4,12 ± 0,14	4,42 ± 0,13	4,11 ± 0,07	3,20 ± 0,27	3,60 ± 0,21

* Эмбриональная телячья сыворотка.

7 клеточных линий после 5 последовательных пассажей с РБ из сывороток свиней, суягных овец и оленей без сыворотки ЭТС и с 2% ЭТС сыворотки. Очевидно, что для показателей ИП, равнозначных с контролем, всё же необходимо добавление 2% сыворотки ЭТС. Лучшие показатели ИП получены с ростовыми белками оленей и свиней по сравнению с ростовыми белками овец. В результате проведённых исследований нами были опубликованы «Методические рекомендации по использованию ростовых белков для культивирования различного типа перевиваемых клеток» [3].

При работе с культурами клеток не менее важным является применение ферментов для диспергирования или отделения клеток от субстрата при их пересевах. Для этих целей, как известно, можно применять трипсин или химопсин. Недостаток этих ферментов в том, что сырье для их получения не стандартизовано и не исключает наличия в них патогенных примесей. Поэтому совместно с сотрудниками НПО «Вектор» мы провели изучение полученного ими препарата «Коллаза», который представляет собой комплекс протеолитических ферментов с коллагенолитической актив-

ностью, выделенных из экологически чистого гепатопанкреаса камчатского краба с помощью хроматографической очистки и ультрафильтрации. При применении этого фермента в сравнении с трипсином количество жизнеспособных клеток увеличивается в 2,0–2,5 раза и требует более короткого времени воздействия. При этом морфология 10 изученных перевиваемых культур клеток оставалась без изменения. Таким образом, использование «Коллазы» при культивировании снижает возможность контаминации клеток микоплазмой.

Следующим важным вопросом при паспортизации клеточных линий являются сведения о наличии клеточных контаминантов: бактерий, грибов, микоплазм, патогенных вирусов. Для выявления различных бактерий применяют мясопептонный бульон и агар, тиогликолевую среду, на наличие анаэробов — среду Кита—Тароцци, для определения грибов — бульон Сабуро. На контаминации клеток микоплазмами остановимся подробнее.

Микоплазмы (*Mycoplasma*) — род грамотрицательных бактерий, занимающих промежуточное положение между вирусами, бактериями и грибами, которые относятся к сем. *Mycoplasmataceae* порядку *Mycoplasmatales* классу *Mollicutes*. Микоплазмы лишены клеточной стенки и имеют очень маленький размер (200–800 нм). Микоплазмы являются клеточными паразитами, но в отличие от вирусов необлигатными и могут расти на специальных бесклеточных субстратах. В настоящее время известно более 100 видов микоплазм, 40 из них идентифицированы, 6 наиболее распространены и патогенны для человека. От больных СПИДом выделены *M. incognita* и два новых вида: *M. spermatophilum u M. penitran*s. Известно, что в перевиваемых линиях клеток микоплазма обнаруживается в 15–35% случаев, в ранних пассажах — в 5%; в первичных культурах клеток — в 1%. Источниками микоплазмы может являться лабораторный персонал, культуральные реактивы (трипсин, БСК, ЭТС) и контаминация от инфицированных культур, если работа проводится в одном боксе с заражёнными клеточными линиями. Микоплазма обнаруживается методом окраски её ДНК по Хёхсту и путём определения с помощью ПЦР. Поскольку микоплазма вызывает изменения в экспрессии генов, в функционировании и жизнеспособности клеток, необходимо постоянное тестирование на наличие микоплазмы в культурах клеток.

Проблемой деконтаминации клеточных линий от микоплазм занималось не одно поколение исследователей, применяя разные схемы использования антибиотиков и фторхинолонов.

Неплохие результаты наблюдались при применении препаратов фторхинолона (абактала, энросепта) в комбинации с антибиотиками (гентамицином, линкомицином и ампиоксом) (табл. 2.2.9) [14, 15]. Сложности деконтаминации от микоплазм могут быть связаны с их разнообразием, наличием у них вирусов и плазмид, способных переносить фенотипические признаки горизонтальным путём. Плазмиды вирусов микоплазм впервые были обнаружены в градиенте цезия и путём электрофореза в геле в 1983 г. у *M. hominis* и у *M. laidlawii* (прежде — *Acholeplasma laidlawi*). Затем было показано, что плазмиды определяют устойчивость к антибиотикам тетрациклину и эритромицину. Среди вирусов микоплазм встречаются разные морфологические типы: палочковидные, сферические и похожие на бактериофаги размером 25–70 нм. Вирусы микоплазм содержат нуклеопротеид (оцДНК или дцДНК, окружённую липидной мембраной) и напоминают вирусы человека и животных. Они не лизируют клетку, а выходят из неё через мембрану почкованием по мере созревания. От наличия микоплазм и их вирусов в клеточных культурах зависит уровень репродукции вирусов, например у вирусов гриппа А и В, герпеса она снижается на 2 $\lg(TCID_{50})$.

Обобщая опыт работы с клеточными культурами многих лабораторий, можно рекомендовать следующие меры по предупреждению контаминации клеток микоплазмами:

- получать клеточные линии из надёжных источников, гарантирующих отсутствие микоплазм, проводить криоконсервацию клеток на 1-м пассаже;
- проводить регулярный контроль контаминации (не реже 1 раза в мес.), контаминированные линии по возможности уничтожать;

Таблица 2.2.9

Деконтаминация культур клеток фторхинолонами с антибиотиками

Способ обработки	Вариант	1-й пассаж		2-й пассаж		3-й пассаж		8-й пассаж	
		ИП	содержание микоплазм	ИП	содержание микоплазм	ИП	содержание микоплазм	ИП	содержание микоплазм
Обработка HeLa абакталом (фторхинолоном) с гентамицином	Контроль с гентамицином	5,0	++++	2,0	++++	3,2	++++	2,2	++++
	Абактал с гентамицином	9,4	+	7,2		7,9		7,9	
Обработка HeLa энросептом (фторхинолоном) с ампиоксом	Контроль с ампиоксом	5,9	+++	4,5	+++	3,4	++	3,6	++
	Энросепт с ампиоксом	7,8	+	8,6	+	7,9	+	7,9	
Обработка FRhk абакталом (фторхинолоном) с линкомицином	Контроль с линкомицином	2,9	+++	2,2	+++	2,3	+++	2,2	+++
	Абактал с линкомицином	3,0	+	2,5	+	2,2	+	3,0	+
Обработка FRhk энросептом (фторхинолоном) с ампиоксом	Контроль с ампиоксом	2,1	+++	2,8	+++	1,6	+++	1,6	+++
	Энросепт с ампиоксом	3,9	++	1,9	++	1,9	+	3,2	+

- с контаминированными культурами необходимо работать в отдельных боксах; в случае если это невозможно, не использовать один и тот же флакон со средой для культивирования контаминированных и чистых линий;
- для культивирования клеток применять питательные среды без антибиотиков;
- проверять все ингредиенты сред и рабочие растворы (особенно сыворотки) на контаминацию микоплазмами;
- при пересеве разливать среды и суспензии клеток не через край, а только с помощью пипеток, использованные пипетки помещать в стакан с 3% раствором хлорамина или карболовой кислоты, а культуральную жидкость сливать в стакан с дезинфицирующим раствором;
- после работы проводить тщательное дезинфицирование (растворами хлорамина. карболовой кислоты или 70% этанолом) рабочей поверхности стола, боковых стенок бокса и всех предметов, находящихся в боксе.

Другим не менее частым контаминантом клеточных культур является вирус бычьей диареи {1, 2} (BVDV-{1, 2} — bovine viral diarrhea virus-{1, 2}) (*Flaviviridae*, *Pestivirus*), являющийся возбудителем вирусной диареи — болезни слизистых КРС. Вирус поступает в клеточные линии при применении БСК и даже ЭТС [22]. Так, с помощью ПЦР BVDV был обнаружен в различных коммерческих ЭТС, полученных из разных фирм (ПАНЭКО, ООО «Биолот», Gibco, Biowest, HyClone, Amimed, Sigma). В сыворотках ЭТС фирмы ПАНЭКО BVDV обнаруживается как до, так и после прогревания на водяной бане при 56 °С в течение 30 мин и даже 60 мин [21].

После появления в 1994 г. в печати работы S.R. Bolin и соавт. (1994), которые установили наличие BVDV при анализе 41-клеточной линии из Американской коллекции клеточных культур и обнаружили BVDV в 13 линиях (т.е. в 30%), было проведено изучение более 100 линий клеток из коллекции НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского. Наличие BVDV методом ПЦР исследовали в диплоидных клетках лёгкого и фибробластов эмбриона человека, онкогенных и лимфобластоидных линиях человека, перевиваемых клетках обезьян, КРС, собаки, свиньи, крыс, мышей, хомячка, кролика, кошки, овцы, хорька и кур, причём храня-

щихся в жидком азоте раннего и более позднего периода [20]. Было показано, что диплоидные клетки человека и ряд перевиваемых клеток барана, свиньи, хомяка, обезьян и человека не были контаминированы BVDV, за исключением клеток гепатомы Huh-7, полученных из другого института. В других клеточных линиях чаще всего BVDV определяли в более поздних закладках, очевидно, за счёт инфицирования [21, 22].

Согласно требованиям ВОЗ, в паспортах клеточных линий должен обязательно присутствовать раздел изучения морфологии и кариологии клеток. Морфологию клеток обычно изучают методом фиксации и окраски азур-эозином по Романовскому. Кариологию клеток исследуют путём подсчёта числа хромосом в клетках, составлением гистограмм и изучением структуры хромосом на метафазных пластинках. Диплоидные клетки человека всегда имеют модальное число 46 хромосом, а в перевиваемых клетках число хромосом может колебаться в значительных пределах, достигая иногда даже 120 (например, в клетках сирийского хомячка) в зависимости от типа культуры, вида животных, культивирования в присутствии больших доз антибиотиков и воздействия различных повреждающих внешних факторов (электромагнитных, акустических частот и других воздействий).

Обязательным разделом каждого паспорта культур клеток является чувствительность к репродукции вирусов. Чувствительность клеточных линий к различным ДНК- и РНК-содержащим вирусам суммирована в табл. 2.2.10–2.2.13.

Различают острую и хроническую инфекцию. Острая инфекция характеризуется ЦПД, которое возникает в результате репродукции вирусов и приводит к деструктивным изме-

Таблица 2.2.10

Клеточные линии, чувствительные к репродукции некоторых ДНК-содержащих вирусов (гепадно-, герпес- и аденовирусов)

Семейство	Род	Вирус	Чувствительные культуры клеток
Hepadnaviridae	*Orthohepadnavirus*	HBV	HepG2, первичные гепатоциты
Herpesviridae	*Simplexvirus*	HHV-1, HHV-2	Vero, CV-1, Hep-2, RK-13, ВНК-21, ЛЭЧ
	Roseolovirus	HHV-6	MT4, CEM, H9
	Rhadinovirus	HHV-8	BCBL-1, BC-3
	Cytomegalovirus	HHV-5 (ЦМВ)	Vero, ЛЭЧ, ФЭЧ
Adenoviridae	*Mastadenovirus*	HAdV-{A..G} (68 серотипов)	HeLa, Hep-2, Vero, МДСК, PS, A549, Chang liver, PK-15

Таблица 2.2.11

Клеточные линии, чувствительные к репродукции некоторых РНК-содержащих вирусов (энтеро-, рота- и гепацивирусов)

Семейство	Род	Вирус	Чувствительные культуры клеток
Picornaviridae	*Enterovirus*	Полиовирусы (3 серотипа)	HeLa, Hep-2, CV1, Chang liver, Vero, ЛЭЧ, RD, BGM
		Коксаки А	HeLa, Hep-2, RD, RK-13, BGM
		Коксаки В	HeLa, Hep-2, BGM, MDCK
		ECHO	HeLa, Hep-2, BGM, RD, RK-13, Vero
	Hepatovirus	HAV-1	Vero, CV-1, BSC-1, LLC-MK2, Frhk-4/R, 4647
Reoviridae	*Rotavirus*	Ротавирусы (24 типа)	MA-104, MDBK
Flaviviridae	*Hepacivirus*	HCV	Huh-7.5.2, первичные гепатоциты

Таблица 2.2.12

Клеточные линии, чувствительные к репродукции РНК-содержащих ортомиксо-, парамиксо-, руби- и ретровирусов

Семейство	Род	Вирус	Чувствительные культуры клеток
Orthomyxoviridae	*Influenza A*	Вирусы гриппа А (H1N1, H2N2, H3N2)	МДСК, Chang Conjunctiva, 4647, Vero, Mpf, СПЭВ
		Вирус гриппа А (H5N3) птиц	МДСК, Chang Conjunctiva, СПЭВ, Vero, Mpf, ФЭК, CPFK
	Influenza B	Вирус гриппа В	МДСК, СПЭВ
Paramyxoviridae	*Rubulavirus*	Парагрипп человека 2, 4	Vero, МА-104, Нер-2, ЛЭЧ, HeLa
		Паротит	ФЭК, ФЭЧ, Vero
	Respirovirus	Парагрипп человека 1, 3	Vero, МА-104, Нер-2, ЛЭЧ
	Morbillivirus	Корь	Vero, ЛЭЧ, МДСК, ФЭЧ, ФЭК
	Metapneumovirus	Метапневмовирусы	Chang Conjunctiva (клон 1-5С-4), CRFK
Togaviridae	*Rubivirus*	Краснуха	4647, Vero
Retroviridae	*Lentivirus*	ВИЧ-1, ВИЧ-2	МТ4, CEM, Molt, H9,U937

Таблица 2.2.13

Клеточные линии, чувствительные к репродукции арбовирусов

Семейство	Род	Вирус	Чувствительные культуры клеток
Togaviridae	*Alphavirus*	Синдбис (карельская лихорадка)	Vero, ВНК-21, СПЭВ
		Чикунгунья	Vero, ВНК-21, СПЭВ
Bunyaviridae	*Nairovirus*	ККГЛ	Vero, ВНК-21, SW-13
	Orthobunyavirus	Серогруппа КаЭ	Vero, ВНК-21, СПЭВ
		Батаи	Vero, ВНК-21, СПЭВ
	Phlebovirus	Укуниеми	Vero, ВНК-21, СПЭВ
		Москитная лихорадка (Сицилия, Неаполь, Тоскана)	Vero E6
	Hantavirus	ГЛПС	Vero E6
Flaviviridae	*Flavivirus*	ВКЭ	Vero E6, СПЭВ, Нер-2
		ВЗН	Vero, ВНК-21, СПЭВ
		Денге {1..4}	Vero, ВНК-21, СПЭВ

Примечание: ВЗН — вирус Западного Нила; ВКЭ — вирус клещевого энцефалита; ГЛПС — геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; ККГЛ — Крымская-Конго геморрагическая лихорадка.

нениям заражённых клеток и их гибели. При хроническом течении инфекции вирусы не вызывают гибели клеток. Они долго остаются жизнеспособными и внешне не отличаются от заражённых.

Характер ЦПД при различных вирусных инфекциях неодинаков. Так, при репродукции парамиксовирусов и герпесвирусов наблюдается слияние клеток с образованием синцития, при энтеро- и реовирусах — сморщивание и деструкция клеток, аденовирусах — агрегация клеток. Обычно вирусные включения выявляются в цитоплазме или ядре клеток при окрашивании по Романовскому.

Исследования спектра чувствительных культур клеток к вирусам можно хорошо про-

иллюстрировать данными по репродукции вируса гриппа в культурах клеток.

Изучение чувствительности различных клеточных культур к разным штаммам вируса гриппа началось с 1990 г., когда стал известен спектр чувствительности ряда клеточных линий человека и животных к неодинаковым эталонным штаммом вирусов гриппа А (H1N1, H2N2, H3N2), В и С, которые были изолированы в период эпидемий (табл. 2.2.14) [4, 10, 18].

Для каждого штамма вирусов гриппа имеется наиболее пермиссивная клеточная линия для изучения репродукции вирусов.

Ещё в 1991 г. нами было показано, что вирусы гриппа птиц могут размножаться в ряде клеточных культур. В частности, вирус гриппа А (H5N1) птиц, изолированный в 1976 г. в нашей стране, — А/морской голубок/Астрахань/1976 (H5N1), — репродуцировался не только в клетках МДСК до 4,5 lg($TCID_{50}$), но и в других почечных линиях: свиньи — СПЭВ (3,5 lg($TCID_{50}$)), обезьяны — 4647 (3,5 lg($TCID_{50}$)) и сирийского хомячка — ВНК-21 (4,5 lg($TCID_{50}$)). Практически они не отличались от репродукции птичьего вируса гриппа А (H5N1) (штамм А/крачка/ЮА/61), активно размножающегося в клеточных линиях МДСК (4,5 lg($TCID_{50}$)), СПЭВ (4,5 lg($TCID_{50}$)), L929 (4,0–4,5 lg($TCID_{50}$)) и ВНК-21 (4,0 lg($TCID_{50}$)).

Известно, что наиболее чувствительной и перспективной моделью для изучения вирусов гриппа А являются хорьки, которые в силу экономических причин не всегда доступны исследователям. Поэтому нами для изучения птичьего вируса гриппа А (H5N1) применялись клеточные линии нервных клеток мозга хорька Mpf, а также другой нервной ткани (глиобластомы человека GL6) в сравнении с двумя другими клеточными линиями: почек собак МДСК и клетками лёгкого эмбриона человека (ЛЭЧ). Показано, что вирусы гриппа А (H5N1) репродуцируются в культуре клеток хорька Mpf в такой же степени, как и в клетках MDCK, но не размножаются в нервных клетках человека GL6. Не наблюдалось отличий и в степени репродукции вирусов гриппа А (H1N1), выделенных во время эпидемий 1934, 1947, 1977 и 1999 гг., несмотря на различие их антигенных и биологических свойств. Вирусы гриппа А (H3N2), так же как и вирусы гриппа А (H1N1), репродуцируются в клетках Mpf практически в той же степени, как и в клетках MDCK, и несколько слабее в линии клеток ЛЭЧ. Отличий в активности репродукции штаммов, выделенных во время эпидемий гриппа А (H3N2) (1968, 1999 и 2002), также не отмечено, как и у вирусов гриппа А (H1N1).

Таблица 2.2.14

Спектр чувствительности клеточных культур к различным типам вирусов гриппа человека

Штамм	Тип (субтип)	Титры в клеточных культурах, lg($TCID_{50}$)							
		животных					человека		
		МДСК	СПЭВ	ВНК-21	ПЭК	Vero 4647	ЛЭЧ	1-5С-4	ФЭЧ
A/PR8/34	A (H1N1)	4,5	3,5	3,5	3,5	2,5	3,5	4,5	3,5
A/FM/1/47	A (H1N1)	1,5	2,5	1,5	< 1,0	1,5	< 1,0	1,5	1,5
A/СССР/12/79	A (H1N1)	4,5	< 1,0	< 1,0	< 1,0	1,5	3,5	2,0	2,0
A/СССР/03/81	A (H1N1)	2,5	< 1,0	1,5	1,5	1,5	< 1,0	3,5	3,5
A/Сингапур/1/57	A (H2N2)	2,5	3,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
A/СССР/05/80	A (H3N2)	4,5	< 1,0	2,5	< 1,0	1,5	3,5	< 1,0	1,5
A/Филиппины/2/82	A (H3N2)	3,5	< 1,0	1,5	1,5	1,5	< 1,0	< 1,0	< 1,0
B/Ли/40	B	2,5	3,5	2,5	1,5	< 1,0	3,5	< 1,0	< 1,0
B/Сингапур/222/79	B	3,5	3,5	1,5	3,5	< 1,0	3,5	1,5	< 1,0
B/СССР/100/83	B	2,5	3,5	1,5	2,5	< 1,0	2,5	1,5	1,0
C/Тейлор/1233/47	C	2,5	2,5	< 1,0	< 1,0	< 1,0	< 1,0	2,5	1,5

Вирусы гриппа В репродуцируются только в клетках MDCK, значительно слабее — в клетках ЛЭЧ и не размножаются в нервных клетках глиобластомы человека GL6 и клетках мозга хорька Mpf, что может служить дифференциальным отличием их от вирусов гриппа А. При этом различий в репродукции штаммов вирусов гриппа В, изолированных в период эпидемий 1972, 1998 и 1999 гг., не наблюдалось, так же как и у штаммов вирусов гриппа А [19].

Нервные клетки мозга хорька могут быть использованы как для изоляции вирусов гриппа А (H1N1), А (H3N2), так и для проведения разнообразных биологических исследований.

С 1997 г. регистрировались эпизоотические вспышки птичьего гриппа А (H5N1, H5N3, H7N7, H9N2), которые не только приводили к гибели домашних птиц, но и вызывали в случае вируса гриппа А (H5N1) заболевания людей с высоким уровнем летальности (до 60%). Спектр клеточных культур, чувствительных к репродукции вируса гриппа А (H5N1), изучен в 16 типах клеток человека и животных (табл. 2.2.15).

Показано, что эпизоотический штамм А/утка/Новосибирск/56/2005 имеет более широкий спектр хозяев, чем штамм А/крачка/ЮА/61. Наиболее чувствительными клеточными линиями животных являются почки собаки (МДСК), свиней (СПЭВ), обезьян (Vero), кошек (CRFK и СС-81) и первичные клетки куриных фибробластов (ФЭК). Из клеточных культур человека чувствительными клетками являются карцинома кишечника (НТ-29), Chang conjunctiva и ЛЭЧ. Штамм А/утка/Новосибирск/56/2005 слабо размножался в других клетках человека (Chang liver и 2 линиях гепатомы печени — CH5, Lunet), но в отличите от штамма А/крачка/ЮА/61 репродуцировался в клетках мозга хорька Mpf до титра 3,0 $lg(TCID_{50})$ [6]. Из полученных данных можно заключить, что вирус 2005 г. обладает большей тропностью к ряду клеток как животных, так и человека и потенциально может быть более вирулентным при эпизоотиях и эпидемиях, вызванных птичьим вирусом гриппа А (H5N1).

Помимо вирусов гриппа нами была изучена чувствительность 19 перевиваемых клеточных

Таблица 2.2.15

Репродукция вирусов гриппа А птиц в культурах клеток животных и человека

Источник	Культуры клеток	Штамм			
		А/крачка/ЮА/1961 (H5N3)		А/утка/Новосибирск/56/2005 (H5N1)	
		титр в РГА	$lg(TCID_{50})$	титр в РГА	$lg(TCID_{50})$
Животные	МБСК	64	4,5	256	7,8
	СПЭВ	128	4,5	256	7,5
	Vero	8	2,0	16	3,0
	CRFK	128	5,0	256	3,0
	СС-81	64	2,0	128	2,0
	L929	2	1,0	4	1,0
	ФЭК	16	3,0	64	7,0
	Mpf	0	< 1,0	128	3,0
Человек	А549	0	< 1,0	0	< 1,0
	ЛЭЧ	0	< 1,0	2	1,0
	Chang liver	0	< 1,0	2	1,0
	CH5	0	< 1,0	4	1,0
	Lunet	0	< 1,0	2	1,0
	L41	8	1,0	8	1,0
	1-5С-4	16	2,0	64	2,8
	НТ-29	64	5,0	128	8,0

линий человека и животных к метапневмовирусу, изолированному в нашей стране из носоглоточного смыва больного. Показано, что чувствительными культурами оказались клетки Chang conjunctiva (клон 1-5С-4) и почки кошки CRFK с титром 1,2 lg($TCID_{50}$). В остальных клеточных линиях репродукция вируса была менее 1,0 lg($TCID_{50}$).

С 1995 г. ВОЗ рекомендует разрабатывать гриппозные вакцины с использованием в качестве субстрата перевиваемые культуры клеток, аттестованные в соответствии с международными требованиями. В этой связи нами совместно с Государственным институтом стандартизации иммунобиологических препаратов им. Л.А. Тарасевича была получена вакцинная линия клеток Vero (B), охарактеризованная по требованиям ВОЗ, 200 ампул которой заложены в жидкий азот в виде посевного и рабочего банков [19]. Линия применяется не только для научных исследований, но и для получения первой в стране противогерпетической отечественной вакцины «Витагерпавак» [1]. При сравнительном изучении вакцины «Витагерпавак» и противогерпетической вакцины, приготовленной в Институте вакцин и сывороток (Санкт-Петербург) на первично-трипсинизированных клетках РКЭ, показано, что в клетках Vero (B) вирус герпеса репродуцировался активнее на 1,5–2,0 lg($TCID_{50}$).

В нашей стране на культурах клеток готовится большое количество диагностических препаратов и имеются стандартизованные тест-системы для выявления микоплазм, ВИЧ, герпеса, гепатита А, гриппа А, гриппа В, RS, аденовируса, также тест-системы для выявления специфических АТ у больных КЭ, ЛЗН, КГЛ, денге, чикунгунья и тест-системы для выявления антигенов перечисленных вирусов в переносчиках и различные вакцины (против полиомиелита, гепатитов А и В, кори, паротита, краснухи, гриппа, КЭ, герпеса и др.).

Культуры клеток получали применение при нанотехнологических исследованиях. Наиболее изученными из наноматериалов углерода являются нанотрубки, работа с которыми проводилась нами совместно с физиками Московского института электронной техники. Углеродные нанотрубки используются в инженерии тканей биологических объектов в качестве каркасного материала, так как они имеют геометрически близкую структуру с основным белком соединительной ткани животных — коллагеном (рис. 2.2.1). Уникальные электронные свойства, механическая прочность, высокие гибкость и удельная поверхность нанотрубок позволяют использовать их для создания новых биосовместимых композитных материалов для тканевой инженерии. Такой каркасный материал создаёт соответствующее микроокружение клеток, обеспечивающее их пролиферацию и дифференциацию, поэтому важны исследования их цитотоксичности. Токсичность отечественных однослойных углеродных (1–10 × 200–5000 нм) и многослойных нанотрубок изучалась на моделях нормальных клеток фибробластов эм-

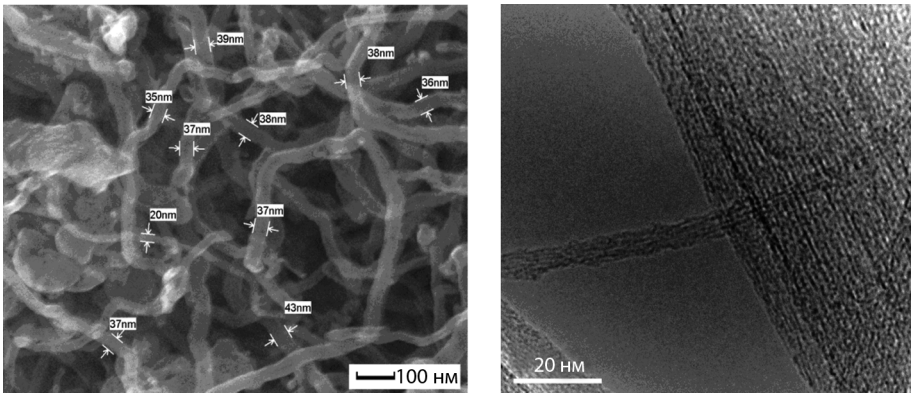


Рис. 2.2.1. ЭМ-фотографии углеродных нанотрубок

бриона человека (ФЭЧ) и опухолевых клеток глиобластомы человека (GL6) (рис. 2.2.2, см. вклейку). Менее токсичными свойствами обладали однослойные нанотрубки: в процессе роста клетки не просто развиваются на поверхности, но и проникают в них или обволакивают их, обеспечивая лучшее соединение. При проведении исследований с помощью атомно-силового микроскопа (АСМ) выявлена хорошая адгезия клеток, они сверху покрыты нанотрубками, особенно в области формирования отростков. Для увеличения пролиферативной активности применена электростимуляция клеток через наноразмерные электроды при малых амплитудах напряжённости электрического поля и небольших частотах генерации сигнала [2].

Широкое внедрение нанотехнологий (в частности, большого разнообразия наночастиц) в практику медицинских и биологических исследований ставит вопрос об их токсичности. Поэтому, помимо изучения роста клеточных культур на нанотрубках, нами совместно с сотрудниками МГУ им. М.В. Ломоносова была проведена работа по оценке токсичности наночастиц окислов металлов (в частности, наночастиц CuO и FeO). Показано, что добавление этих наночастиц в процессе культивирования культур клеток HeLa приводит к уменьшению клеток, увеличению объёма и их диаметра. При этом наночастицы меди проявляют более выраженную токсичность для клеток HeLa. При ЭМ-исследовании было показано, что наночастицы меди представлены мелкими гранулами с размерами от 62–90 нм [19]. Наночастицы железа обнаружены более крупных размеров в виде треугольников и прямоугольников размерами от 400–600 нм и скоплений мелких наночастиц 50–70 нм в виде зёрен. Методом ультратонких срезов клеток HeLa обнаружены наночастицы железа размером 50–70 нм в различных областях. Наночастицы железа локализовались отдельными гранулами главным образом в области поверхностной мембраны клетки, а также в цитоплазме и во внутриклеточных вакуолях. Ядра клеток не содержали наночастиц. Обнаружение наночастиц железа внутри клетки позволит в дальнейшем применять их для внесения различных лекарственных препаратов внутрь клеток.

В заключение надо отметить, что наличие в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздрава России коллекции паспортизованных клеточных линий различных органов человека и животных даёт возможность проводить широкий спектр исследований в области вирусологии, иммунологии, молекулярной биологии, нанобиотехнологии, ЭМ и т.п.

Литература

1. *Бархалёва О.А., Ладыжинская И.П., Воробьёва М.С. и др.* «Витагерпавак» — первая отечественная вакцина на перевиваемой линии клеток Vero (B) // Вопр. вирусол. — 2009. — № 5. — С. 33–37.
2. *Бобринетский И.И., Морозов Р.А., Селезнёв А.С. и др.* Исследование пролиферативной активности и жизнеспособности клеток фибробласта и глиобластомы на различных типах углеродных нанотрубок // Бюл. экспер. биол. и медицины. — 2012. — Т. 153. — № 2. — С. 227–232.
3. *Гасанова Б.С., Подчерняева Р.Я.* Методические рекомендации по использованию ростовых протеинов для культивирования различного типа клеток (утверждены Учёным советом НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, Протокол № 4 от 20.04.1993). — М., 1993.
4. *Даниленко Д.М., Смирнова Т.Д., Гудкова Т.М. и др.* Сравнительное изучение чувствительности клеточных линий различного происхождения к вирусам пандемического гриппа H1N1, вирусам гриппа птиц, свиней, человека // Вопр. вирусол. — 2011. — № 4. — С. 14–19.
5. *Данлыбаева Г.А., Мазуркова Н.А., Мартюшина Р.О. и др.* Питательная среда на основе гидролизата рисовой муки для культивирования клеток и чувствительности к вирусам гриппа // Клет. технол., биол. и медицина. — 2009. — № 2. — С. 113–117.
6. *Дерябин П.Г., Львов Д.К., Исаева Е.И. и др.* Спектр клеточных линий позвоночных, чувствительных к высокопатогенным вирусам гриппа А/крачка/Южная Африка/61 (H5N3) и А/крачка/Новосибирск/56/05 (H5N1) // Вопр. вирусол. — 2007. — № 1. — С. 45–48.
7. *Дьяконов Л.П., Гальнбек Т.В., Стегний Б.Г.* Контаминация культур клеток млекопитающих и их цитопатогенное действие. Методы деконтаминации от микоплазм // В кн.: Животная клетка в культуре. Методы и применение в биотехнологии / Ред. Л.П. Дьяконова. — М., 2009. — С. 397–429.
8. *Каталог* Всероссийской коллекции клеточных культур. — СПб.: Наука, 1991. — 117 с.
9. *Каталог* Российской коллекции клеточных культур (РККК). — СПб.–Омск, 1999. — 225 с.

10. *Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. и др.* Распространение нового пандемического вируса гриппа А (H1N1) pdm09 в России // Вопр. вирусол. — 2010. — № 3. — С. 4–10.
11. *Львов Д.К., Бурцева Е.И., Лаврищева В.В. и др.* Информация центра экологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН об итогах эпидемического сезона 2009–2010 гг. по гриппу и ОРВИ (с 40-й недели 2009 г. по 22-ю неделю 2010 г.) в мире и в России // Вопр. вирусол. — 2011. — № 1. — С. 44–49.
12. *Методические* рекомендации по работе с клеточными культурами (культивирование первичных и перевиваемых клеток. — М., 2009. — 17 с.
13. *Методические* рекомендации. Технологический процесс криоконсервации перевиваемых клеточных линий. — М., 2009. — 15 с.
14. *Михайлова Г.Р., Хижнякова Т.М., Подчерняева Р.Я.* Использование антибиотиков для деконтаминации клеточных культур от микоплазмы // Вет. патол. — 2005. — № 1. — С. 48–52.
15. *Михайлова Г.Р., Подчерняева Р.Я., Данлыбаева Г.А. и др.* Индикация микоплазм и деконтаминация их в клеточных линиях для проведения вирусологических исследований // В сб.: Матер. IX съезда Всерос. научн.-практ. общ-ва эпидемиол., микробиол. и паразитол. — М., 2007. — С. 238–239.
16. *Подчерняева Р.Я., Бакланова О.В., Глушенко Л.А. и др.* Репродукция вирусов гриппа в клетках МДСК, адаптированных к росту в бессывороточной среде «Гибрис-2» // Вопр. вирусол. — 2010. — Т. 55. — № 5. — С. 47–49.
17. *Подчерняева Р.Я., Данлыбаева Г.А., Мазуркова Н.А. и др.* Адаптация клеток к росту в мало- и бессывороточной средах // Инф. бюл. «Клеточные культуры». — Вып. 25. — СПб., 2010. — С. 70–74.
18. *Подчерняева Р.Я., Лопатина О.А.* Чувствительность культивируемых клеток к вирусам // В кн.: Методы культивирования клеток. — СПб., 2008. — С. 84–95.
19. *Подчерняева Р.Я., Исаева Е.И., Данлыбаева Г.А. и др.* Репродукция вирусов гриппа в культуре клеток мозга хорька (Mpf) // Вет. патол. — 2006. — № 1. — С. 107–109.
20. *Подчерняева Р.Я., Хижнякова Т.М., Михайлова Г.Р.* Линия клеток Vero (B) для приготовления медико-биологических препаратов // Вопр. вирусол. — 1996. — № 4. — С. 183–185.
21. *Подчерняева Р.Я., Урываев Л.В., Дедова А.В. и др.* Определение микоплазм и вируса бычьей диареи в коллекционных клеточных линиях // Инф. бюл. «Клеточные культуры». — Вып. 27. — СПб., 2011. — С. 80–88.
22. *Сергеев В.А., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И.* Вирусы и вирусные вакцины. — М., 2007. — 522 с.
23. *Bolin S.R., Ridpath J.F., Black J. et al.* Survey of cell lines in the American type culture Collection for bovine viral diarrhea virus // J. Virol. Methods. — 1994. — V. 48. — № 2–3. — P. 211–221.
24. *Eagle H.* Amino acid metabolism in mammalian cell cultures // Science. — 1959. — V. 130. — P. 432–437.
25. *Enders J.F., Weller T.H., Robbins F.C.* Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues // Science. — 1949. — V. 109. — P. 85–87.
26. *Parodi B.* Human and animal cell lines catalogue. — Geneva: Officine Grafiche, 1993. — 446 p.
27. *Morgan J.F., Morton H.J., Parker R.C.* Nutrition of animal cells in tissue culture; initial studies on a synthetic medium // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1950. — V. 73. — № 1. — P. 1–8.
28. *Steinhardt E., Israeli C., Lambert R.A.* Studies on the cultivation of the virus of vaccinia // J. Inf. Dis. — 1913. — V. 13. — № 2. — С. 294–300.

2.2.1.9. Коллекционирование вирусов (*Фадеева Л.Л., Дерябин П.Г., Ботиков А.Г.*)

Коллекционирование вирусов, патогенных или условно-патогенных для человека, имеет целью сохранение генофонда вирусов XX и XXI столетий для настоящих и будущих поколений исследователей. Собрать штаммы, типовые, международные стандарты, производственные и селекционированные в лабораториях или выделить из природы от больных людей, животных и переносчиков — это лишь часть коллекционной задачи. Необходимо сохранить оригинальные штаммы вирусов на многие десятилетия без изменений их первоначальных свойств: биологии, антигенной и генетической структуры, иммуногенной потенции. Лучше всего хранить штаммы без пассажей многие десятилетия.

Такие методы консервации разработаны в Государственной коллекции вирусов (ГКВ) Российской Федерации при ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России.

Согласно последней международной классификации (2011), на сегодняшний день известно 87 семейств, включающих 2321 вид вирусов (37 видов вирусов остаются неклассифицированными) [20]. Только 32 семейства включают вирусы, относящиеся к II–IV группам патоген-

ности для человека, с которыми можно работать в институтах, биологических производствах и лабораториях вирусологического профиля в больших городах с многомиллионным населением [8, 11, 12]. Поэтому в ГКВ, функционирующей на базе ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского» Минздрава России, хранятся коллекционные штаммы вирусов II–IV групп, всего 18 семейств вирусов около 3 тыс. штаммов. ***ДНК-содержащие вирусы*** (см. пар. 1.2.1): *Adenoviridae*, *Hepadnaviridae*, *Herpesviridae*, *Papillomaviridae*, *Parvoviridae*, *Poxviridae*. ***РНК-содержашие вирусы*** (см. пар. 1.2.2): *Arenaviridae*, *Bunyaviridae* [1], *Caliciviridae*, *Coronaviridae*, *Flaviviridae* [2], *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Picornaviridae*, *Rhabdoviridae*, *Reoviridae*, *Retroviridae*, *Togaviridae* [3]. Кроме того, ГКВ содержит 9 штаммов ***прионов*** (см. пар. 1.2.2.6.3) и 59 штаммов 7 видов хламидий из двух родов: *Chlamydia* и *Chlamydophilia* сем. *Chlamydiaceae* [18].

ГКВ ведёт коллекционирование и сохраняет в активном состоянии типовые штаммы вирусов, выделенные в нашей стране и за рубежом, с учётом их потенциальной ценности для развития теоретических основ медицинской и биологической науки, для изучения этиологии и эпидемиологии заболеваний человека, разработки диагностических и профилактических препаратов. ГКВ выполняет функции коллекционного центра вирусов [17].

Нужно подчеркнуть, что многие учреждения вирусологического профиля имеют свои рабочие коллекции, которые лучшие, изученные, оригинальные штаммы депонируют в ГКВ в целях патентной процедуры, чтобы получить удостоверение о депонировании оригинального авторского штамма и номер ГКВ. Это удостоверение необходимо для последующего патентования созданных авторами препаратов из этого производственного штамма, а также при защите диссертационной работы. Но самое главное, ГКВ обеспечивает длительное хранение штамма без пассажей, штамм становится достоянием государства (Российской Федерации). Хранение штамма без пассажей обеспечивает чистоту штамма, сохраняет его от возможных контаминаций при пассажах [14].

В настоящее время наилучшими методами длительного хранения большинства вирусов, хламидий и прионов признаны метод хранения в жидком азоте (–196 °С) и метод консервации с помощью лиофилизации, т.е. высушивание под вакуумом из замороженного состояния [5, 6, 13].

В этом разделе обобщены результаты многолетнего (до 60 лет) опыта работы ГКВ по депонированию, коллекционированию и консервации вирусов, прионов и хламидий для целей длительного хранения с помощью лиофильного высушивания. Все исследования проводились на десятках депонированных штаммах каждого вируса из 18 семейств [9, 10, 15, 16, 18]. Методы консервации штаммов на основе лиофильного высушивания и подбора эффективных температур хранения, разработанных в ГКВ, позволили сохранить без пассажей жизнеспособными все патогенные для человека вирусы из 18 семейств, 59 штаммов хламидий из семейства *Chlamydiaceae* и 9 штаммов прионов. Этот феномен является самым существенным для коллекционной работы, так как позволяет сохранять многие десятилетия неизменной первичную биологию штамма [13, 14].

Необходимо отметить, что все национальные и государственные коллекции многих стран сегодня хранят вирусы, прионы и хламидии в жидком азоте (–196 °С) или в виде лиофилизированных сухих суспензий при температуре –20, –40 или –60 °С.

Как показали наши исследования, можно зафиксировать исходные свойства, структуру и характеристики штамма на многие десятилетия путём лиофилизации с оптимальными наполнителями, с определением постоянной эффективной температуры последующего хранения (–20, –40 или –60 °С).

Были отработаны режимы лиофилизации и длительного хранения лиофилизированных штаммов вирусов, прионов и хламидий без изменений их исходной биологии и генетической структуры. Это дало возможность не только сохранить генофонд штаммов XX и начала XXI столетий, но и обеспечить стандартными производственными и типовыми штаммами производства и НИИ вирусологического

профиля в масштабах Российской Федерации и стран СНГ, а также стран дальнего зарубежья по их запросам.

Основной закономерностью анабиоза лиофилизированных вирусов, хламидий и прионов является то, что отмирание вирионов, инфекционных телец и белков происходит однотипно для всех представителей одного семейства и зависит не только от консерванта-наполнителя и режима лиофилизации, но прежде всего от постоянства минусовой температуры длительного хранения и вакуума сосуда хранения (ампулы или флакона), в котором должны полностью отсутствовать условия для развития процессов окисления. Вакуум в сосуде хранения должен быть ≤ 100 мБар.

Как известно, техника лиофилизации складывается из следующих операций: 1) подготовка суспензии патогенного биологического агента (ПБА) к лиофилизации; 2) выбор защитной среды; 3) режим высушивания; 4) остаточная влажность и укупорка ампул [13].

ПБА — вирусы, прионы, хламидии должны быть очищены только от балласта клеток и их обрывков центрифугированием 2000 об./мин в течение 10 мин и 10 000 об./мин — 5 мин. Более высокая степень очистки с помощью ультрацентрифуг не нужна, потому что подвергать лиофилизации чистые вирионные взвеси нельзя — они погибают при лиофилизации, не защищённые белком.

Защитные среды при лиофилизации выполняют роль буфера, обеспечивающего равномерное обезвоживание в процессе сушки всех компонентов, давая защитный эффект при воздействии на ПБА экстремальных факторов замораживания, лиофилизации и последующего хранения, что достигается путём лиофилизации физико-химической структуры суспензии с помощью защитной среды, не образующей с ПБА химически прочных связей. При этом жёсткость белковых структур повышается за счёт перераспределения молекулярного окружения ПБА в среде высушивания, и в первую очередь за счёт повышения энергии связи воды, т.е. снижения запаса свободной воды в системе. Сравнительная оценка безбелковых защитных сред (лецитин, тиомочевина, сульфат натрия, полиалкоголи, поливинилпиралидон, полиэтиленоксид, сахара — сахароза, сорбит) показала, что они могут положительно воздействовать на процесс лиофилизации ПБА, но отрицательно действуют на процесс последующего хранения сухих вирусов, прионов и хламидий при 4 °С и –20 °С. При этом ПБА погибают в течение 2–3 лет хранения. Белковые и комбинированные белково-углеводные защитные среды благоприятно действуют не только на процесс лиофилизации, но и на последующее хранение, давая возможность сохранять лиофилизированные культуры вирусов, прионов и хламидий десятки лет при минусовых температурах. Мы, как и большинство исследователей, рекомендуем защитные белковые или белково-углеводные среды, созданные на базе сред культивирования, как дающие повышенный стабилизирующий эффект. Мозговые суспензии мышей, аллантоисные культуры куриных эмбрионов с ПБА можно успешно лиофилизировать и хранить без консервантов. Здесь надо отметить отрицательный эффект желтка РКЭ как консерванта. Наши исследования показали, что 2,5–25,0% желтка в суспензии ПБА даёт отрицательный эффект при лиофилизации и при последующем хранении при минусовой температуре. Хламидии при этом отмирают в течение одного года. Мы изучили многие белково-углеводные консерванты и рекомендуем для вирусов, прионов и хламидий один — это смесь в конечном разведении 1% желатины или желатозы с 5–10% сахарозы или сорбита.

Режим высушивания также имеет большое значение при лиофилизации ПБА. Прежде всего необходимо учитывать, к какой группе патогенности относится ПБА. Объект высушивания, относящийся к II группе патогенности, требует специального защитного блока и качественной защиты сотрудников, проводящих лиофилизацию. Должны всегда быть проведены комплексы защитных мероприятий и обязательно установлены фильтры тонкой очистки в сушильных аппаратах на выходе на вакуумный насос — фильтры HEPA (класса не ниже H14) и ULPA, а также фильтры из ткани Петрянова. В настоящее время для лиофилизации микроорганизмов с высоким биологическим риском

применяются камерные лиофильные аппараты с закупоркой под вакуумом и обладающие расширенным набором возможностей осуществить полную деконтаминацию сушильной камеры. Высушивание образцов при этом производится во флаконах объёмом 1–3 мл с укупоркой силиконовой пробкой под вакуумом или в атмосфере осушенного аргона с последующим обжатием алюминиевым колпачком. Отличительной особенностью современных камерных сушильных установок является максимальная автоматизация и всех этапов сушки, программирования всех параметров режима лиофилизации (время, температура образцов, температура коллектора, вакуум) от предварительного промораживания образцов до укупорки, а также полное сохранение параметров лиофилизации как в электронном виде, так и на бумажном носителе.

Большую роль при лиофилизации для последующего хранения играет остаточная влажность. Оптимальной остаточной влажностью высушенного ПБА считается от 1 до 3%. При розливе ПБА в ампулы БЦЖ-6 можно добавить 0,5–1,0 мл, а в ампулы БЦЖ-2 или инсулиновые флаконы — не более 0,2 мл.

Вирусы, прионы и хламидии в основном подчиняются единым законам консервации, поэтому о лиофилизации их можно подробно прочитать в книге «Основные принципы консервации вирусов методом лиофилизации» [13].

Вопрос чистоты вирусных штаммов и других ПБА, а также систем и сред культивирования вирусов в отношении контаминирующих агентов является одним из главных в коллекционной работе, так как влияет на оценку основных биологических характеристик штамма.

Контаминантами коллекционных культур могут быть бактерии, простейшие, микрогрибы, микоплазмы, спонтанные хламидии и вирусы. Каждый штамм перед депонированием, в момент депонирования или ранее поступивший в ГКВ испытывается на возможное присутствие контаминантов и обязательно очищается от них. После этого очищенный пул штамма консервируется методом лиофилизации и параллельно с авторским закладывается на длительное хранение при минусовых температурах –20, –40 или –60 °С. Подробно методы диагностики и очистки коллекционных культур от

Таблица 2.2.16

Противомикробные препараты, используемые для деконтаминации* коллекционных культур [4, 7]

Препарат	Чувствительные микроорганизмы	Тип действия	Оптимальная концентрация для:	
			клеточных культур, мкг/мл	инфицированных вирусом культур, мкг/мл
Пенициллин	Б+	Б/ц	100,0	50,0
Стрептомицин	Б-, Б+	Б/ц	100,0	50,0
Мономицин	Б+, Б-, М	Б/ц	100,0	50,0
Неомицин	Б+, Б-, М	Б/ц	50,0	25,0
Канамицин	Б+, Б-, М	Б/ц	200,0	50,0–100,0
Гентамицин	Б+, Б-, М	Б/ц	200,0	30,0
Тетрациклин	Б+, Б-	Б/ц	100,0	50,0
	М, Х	Б/ст	30,0	50,0
Нистатин	Х, МГ	Ф/ст	50,0	25,0
Тиамулин	Б+, Б-, М	Б/ц	10,0	5,0
Тилмикозин	Б+, Б-, М, МГ	Б/ц	5,0–10,0	2,5–5,0

Примечание: «Б+» — грамположительные бактерии; «Б-» — грамотрицательные бактерии; «МГ» — микроскопические грибы; «М» — микоплазмы; «Б/ст» — бактериостатическое действие препарата; «Б/ц» — бактерицидное действие препарата; «Ф/ст» — фунгистатическое действие препарата.

контаминантов описаны в методическом пособии [14]. Мы приводим в табл. 2.2.16 действия антибиотиков на различные контаминанты, которые чаще всего встречаются при депонировании штаммов в ГКВ.

Особенно трудно и ответственно работать по диагностике и очистке от контаминантов — онковирусов и других спонтанных вирусов, которые могут присутствовать в производственных штаммах [19].

Действующее требование ВОЗ предусматривает полное отсутствие посторонних агентов в профилактических препаратах, следовательно, и в производственных штаммах вирусов. Современная схема позволяет выявлять вирусы, вызывающие в производственных штаммах выраженные изменения. Многие вирусы человека и животных могут быть причиной латентной или хронической формы инфекции как *in vitro*, так и *in vivo*. В процессе персистенции вирусов в организме или клеточных культурах не исключены изменения многих свойств, в том числе и патогенных. Важно отметить, что изменения вируса-контаминанта могут быть так глубоки, что их не удаётся обнаружить обычными методами.

Обязательно проводится выявление онковирусных и других контаминантов в производственных штаммах вирусов, а также в системах и средах, на которых они пассируются. Для проведения этих комплексных исследований необходимо знать историю получения клеток и основного ингредиента питательной среды — сыворотки [19]. Если в системе задействованы:

1) ЭТС или БСК — следует осуществлять пробы на вирусы парагриппа 3, ринотрахеита, диареи;
2) РКЭ, ФЭК — пробы на вирусы лейкозов, миелобластоза и другие онкогенные вирусы птиц;
3) обезьяны, клетки почек зелёной мартышки — пробы на герпесвирусы, цитомегаловирус обезьян;
4) человек, фибробласты эмбриона человека и др. — пробы на HBsAg, HTLV, HCV и ВИЧ.

Общие исследования культур на наличие характерных цитопатогенных изменений (ЦПД, симпластообразование, трансформация и т.д.) проводятся через каждые 5–10 пассажей. Перед исследованием вирусосодержащих клеточных культур их центрифугируют 1000 об./мин в течение 10 мин. Эту жидкость исследуют как антиген с набором гипериммунных сывороток к различным типовым штаммам вирусов, при этом определяют возможные контаминанты в зависимости от характера и истории клеточной культуры. Все типовые и производственные штаммы вирусов, хранящиеся десятки лет в ГКВ, не имеют контаминантов, так как они деконтаминированы авторами при депонировании, были лиофилизированы и хранятся без пассажей.

ГКВ функционирует на базе НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского с момента организации института. Согласно Приказу Министра здравоохранения СССР (1956 г., № 205а) утверждён статус ГКВ и её устав. В 1993 г. Приказом Минздрава России был подтверждён статус ГКВ с утверждением нового «Положения о Государственной коллекции вирусов II–IV групп патогенности». Статус ГКВ также подтверждён и зафиксирован в Постановлении Правительства Российской Федерации за подписью Председателя Правительства № 725-47 от 24.06.1996, в котором ГКВ признана народным достоянием и утверждена необходимость создания условий сохранения вирусного генофонда. ГКВ зарегистрирована в Международных коллекционных центрах ВОЗ с функциями информационного центра, депозитария и выдачи штаммов, в том числе производственных, и является национальным достоянием России, имеет международное значение.

Литература

1. *Фадеева Л.Л., Дерябин П.Г., Халецкая Э.В. и др.* Каталог штаммов, депонированных и хранящихся в Государственной коллекции вирусов России (ГКВ). — Т. 1. Буньявирусы. — М., 2004. — 143 с.
2. *Львов Д.К., Фадеева Л.Л., Дерябин П.Г. и др.* Каталог штаммов, депонированных и хранящихся в Государственной коллекции вирусов России (ГКВ). — Т. 2. Вирусы семейства *Flaviviridae*. — М., 2005. — 251 с.
3. *Львов Д.К., Фадеева Л.Л., Дерябин П.Г. и др.* Каталог штаммов, депонированных и хранящихся в Государственной коллекции вирусов России

(ГКВ). — Т. 3. Вирусы семейства *Togaviridae*. — М., 2006. — 150 с.
4. *Гранитов В.М.* Хламидиозы. — М., 2002. — 190 с.
5. *Флинт Д.М.* Некоторые основные аспекты процесса сублимационной сушки материалов. — М.: Мир, 1981. — С. 1–13.
6. *Долинов К.Е.* Основы технологии сухих биопрепаратов. — М., 1996. — 219 с.
7. *Дьяконов Л.П., Ситькова В.И.* Животная клетка в культуре. — М., 2000. — С. 3–398.
8. *Львов Д.К., Дерябин П.Г., Фадеева Л.Л.* Вирусология // В СП: Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности). СП 1.3.1285-03. — М.: МЗ РФ, 2003.
9. *Львов Д.К., Фадеева Л.Л., Дерябин П.Г.* Методическое пособие по консервации арбовирусов, хранящихся в Государственной коллекции вирусов России. — М., 2006. — 23 с.
10. *Носик Д.Н., Гущин Н.В., Фадеева Л.Л. и др.* Консервация вирусов иммунодефицита человека методом лиофилизации // Вопр. вирусол. — 1990. — № 3. — С. 243–245.
11. *Порядок* учёта, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I–IV групп патогенности. СП 1.2.036-95. — М.: Госкомсанэпиднадзор, 1996. — 80 с.
12. *Приказ* МЗ РФ от 18.02.2004 № 96 «По безопасному хранению диких полиовирусов».
13. *Фадеева Л.Л. и др.* Основные принципы консервации вирусов методом лиофилизации. — М., 2004. — 59 с.
14. *Фадеева Л.Л. и др.* Методическое пособие по диагностике контаминантов в вирусных культурах и способах деконтаминации. — М., 2004. — 39 с.
15. *Фадеева Л.Л. и др.* Методические рекомендации. Консервация приона скрепи и режимы длительного хранения. — М., 2002. — 12 с.
16. *Фадеева Л.Л. и др.* Методическое пособие по консервации вирусов семейства Буньявириде и режимам длительного хранения. — М., 2003. — 14 с.
17. *Фадеева Л.Л., Халецкая Э.В., Мельниченко А.В.* Значение Государственной коллекции вирусов в вопросах идентификации и профилактики эпидемических ситуаций // В сб.: Современные аспекты реабилитации в медицине. — Ереван, 2003. — С. 366.
18. *Фадеева Л.Л., Дерябин П.Г., Сухно Е.О.* Каталог штаммов, депонированных и хранящихся в Государственной коллекции вирусов России (ГКВ). — Т. 4. Хламидии семейства *Chlamydiaceae*. — М., 2007. — 92 с.
19. *Шалунова Н.В.* Проблема контаминации медицинских биопрепаратов, стандартизация методов контроля на отсутствие контаминирующих вирусов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1991. — С. 53.
20. *Virus* Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — 1327 p.

2.2.1.10. Дезинфекция и стерилизация в вирусологических лабораториях (*Беляев А.Л.*)

Учёными различных стран уже в середине XX столетия была установлена зависимость устойчивости вирусов к дезинфектантам от их размера. Чем меньше размер вирусной частицы и чем проще её строение, тем больше устойчивость этого вируса к химическим дезинфицирующим средствам. На этом основании одной из общепринятых экспериментальных моделей по изучению устойчивости вирусов к дезинфектантам был избран один из пикорнавирусов: вакцинный штамм вируса полиомиелита Сэбина 1-го серотипа, широко применяемый для профилактики полиомиелита в оральной полиомиелитной вакцине. Размер этого вируса составляет 27–29 нм, и он состоит из белковой оболочки и рибонуклеиновой кислоты (см. пар. 1.2.2.3.4). Однако наличие белково-липидной оболочки или её отсутствие существенно влияет на чувствительность вирусов к ряду химических веществ. Так, оболочечные вирусы гриппа чувствительны к обработке жирорастворителями (эфир, хлороформ и т.п.), тогда как пикорнавирусы, аденовирусы высокоустойчивы к этим агентам.

Вместе с тем было понятно, что вирусы в очищенном виде в природе не встречаются, а выделяются больными или вирусоносителями с секретами слизистых оболочек дыхательных путей (при капельных инфекциях), с рвотными, фекальными массами, с мочой, слюной и т.п. (при кишечных инфекциях). Кроме того, при инфекциях, передающихся кровяным путём (парентеральные гепатиты B, C, D и др.), а также половым путём, вирусы защищены кровью, секретами половых органов, слюной, что требуется учитывать при дезинфекции. При серологических исследованиях, проводимых в вирусологических лабораториях в настоящее время, приходится учитывать, что любые

сыворотки человека, даже без признаков явного инфекционного заболевания, могут иметь контаминацию возбудителями, относящимися ко II группе опасности: вирусами HBV, HCV, HDV и др.; HTLV, иммунодефицита человека (ВИЧ-1, ВИЧ-2), ЗН и ряда других инфекций.

Всё это вынудило составителей современных инструктивно-методических документов по санитарно-противоэпидемическим режимам включать в них только надёжные и даже завышенные режимы дезинфекции и стерилизации в современных вирусологических лабораториях.

Для учреждений и их лабораторий, имеющих разрешения Госсанэпидслужбы на работу с ПБА I–II групп (в том числе диагностические, экспериментальные, производственные, научные работы), режимы дезинфекции, уборки, стерилизации регламентированы «Санитарно-эпидемиологическими правилами, СП 1.3.1285-03. Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)», утверждёнными Главным государственным санитарным врачом РФ Г.Г. Онищенко 12.03.2003 (дата введения 25.06.2003) [1].

Для работ с ПБА III–IV групп, в том числе и вирусами, учреждения и их лаборатории (при наличии соответствующих разрешений Госсанэпидслужбы) должны руководствоваться Санитарными правилами, СП 1.2.731-99 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности и гельминтами», утверждёнными Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 22.02.1999 № 4 (дата введения 03.04.1999) [2], а также другими нормативными документами Минздравсоцразвития России по дезинфекции и стерилизации.

Очень подробный перечень методов и средств дезинфекции приведен также в «Методических указаниях по дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации изделий медицинского назначения», утверждённых Минздравом России от 31.12.1998 № МУ-287-113 [6], где представлены многие отечественные и зарубежные препараты, в том числе и вирулициды, которые разрешены для применения в России. Роспотребнадзор России в своём информационном письме руководителям территориальных управлений Роспотребнадзора и на железнодорожном транспорте от 25.01.2006 № 0100/626-06-32 «О дезинфицирующих средствах» приводит «Перечень некоторых зарегистрированных в Российской Федерации вирулицидных дезинфицирующих средств» [3]. В перечень включены препараты отечественного производства с указанием предприятий-производителей, а также дезинфектанты зарубежного производства. В письме рекомендовано также при выборе дезинфицирующих средств пользоваться реестром, размещённом на сайте Роспотребнадзора (www.gsen.ru, раздел «реестры, информационные базы данных» и на новом сайте www.rospotrebnadzor.gsen.ru).

В вирусологических лабораториях России традиционно и вполне оправданно — с точки зрения эффективности — для погружения контаминированной вирусами посуды, уборки помещений и т.п. используют хлорсодержащие и кислородосодержащие препараты: 3% раствор хлорамина Б; 6% раствор перекиси водорода с экспозицией не менее 60 мин. Однако в новом методическом документе [7] на с. 12 уточняется «Запрещено одновременное использование 6% перекиси водорода и 3% раствора хлорамина в пределах одной лаборатории в связи с опасностью взрывоподобного протекания химической реакции при смешении этих растворов» Это, конечно, *необходимо учитывать во всех лабораториях*.

Следует отметить, что большинство ФГУЗ «Центры гигиены и эпидемиологии», а следовательно, и их вирусологические лаборатории имеют ограниченные материальные возможности для закупки дезинфицирующих препаратов. В этом отношении их могут существенно выручать нейтральные анолиты АНК, вырабатываемые из растворов поваренной соли в установке СТЭЛ-1 ОН-120-01 (ОАО НПО «Экран», Россия). Эти анолиты содержат в растворах гипохлорит натрия и перекисные соединения, что усиливает их вирулицидную активность. Анолиты применяют в соответствии с инструкцией, прилагаемой к каждой установке. Они достаточно хорошо зарекомендовали себя в лечебно-профилактиче-

ских учреждениях России, в том числе и Москвы. С этой же целью могут применяться растворы гипохлорита натрия, вырабатываемые из растворов поваренной соли на установке АГРА-2 (ФНПЦ НИИКИ ОЭП, Россия) и подобных ей, также выпускаемых отечественной промышленностью [3]. В России к настоящему времени разрешено к применению и зарегистрировано около 500 дезинфицирующих средств. Нет необходимости в их перечислении, тем более что основные их группы приведены в упомянутых выше санитарных правилах и перечне.

В условиях вирусологических лабораторий по-прежнему необходимо широко использовать термические методы обеззараживания: кипячение посуды, инструментов, резиновых изделий (груши, пробки и т.п.) в 2% растворе кальцинированной или питьевой соды или 0,5% растворе любого моющего средства (15–30 мин) в зависимости от степени загрязнения и групп патогенности или в воде — не менее 30 мин. Обработку (обеззараживание) в паровых стерилизаторах (автоклавах) водяным насыщенным паром под избыточным давлением трупов лабораторных животных, навоза, остатков корма, жидких отходов, смывных вод, отработанных куриных эмбрионов проводить при давлении 2 кгс/см^2 (0,2 МПа), 132 ± 2 °С — 60 мин.

Для стерилизации (т.е. уничтожения всех микроорганизмов и их споровых форм) чистой посуды, инструментов, халатов и др., упакованных в два слоя мягкой упаковки из бязи, плотной высокопрочной бумаги или сложенных в стерилизационные коробки с фильтром или без него (биксы), рекомендован режим: давление 2 кгс/см^2 (0,2 МПа), 132 ± 2 °С — 20 мин; а для чистых латексных, некоторых полимерных резиновых изделий и комбинированных (стекло, резина и т.п.), защитной одежды, масок и т.п., резиновых перчаток — давление 1,1 кгс/см^2 (0,11 МПа),120 ± 2 °С — 45 мин.

В паровых стерилизаторах нового поколения с предельным отклонением температуры в стерилизационной камере ±1 °С от номинального значения возможно более короткое время стерилизационной выдержки. В этих случаях стерилизацию проводят в соответствии с инструкциями, прилагаемыми к каждому паровому стерилизатору нового поколения.

Срок сохранения стерильности изделий, простерилизованных в биксах без фильтра, в двойной мягкой упаковке — 3 сут, в пергаменте, бумаге мешочной непропитанной, бумаге мешочной влагопрочной, бумаге упаковочной высокопрочной, бумаге крепированной, стерилизационной коробке с фильтром — 20 сут.

К работе на паровых стерилизаторах (автоклавах), являющихся аппаратами повышенной опасности, должны допускаться лица, имеющие свидетельства об окончании специальных курсов. Отдельные виды чистых изделий (стеклянная посуда лабораторная без пробок, инструменты и т.п.), применяемые в работе вирусологических лабораторий, возможно стерилизовать в воздушных стерилизаторах. Стерилизацию проводят в упаковке (два слоя) плотной бумаги, разрешенной к применению нормативными документами [1, 2, 6]. Основными режимами воздушной стерилизации (сухим горячим воздухом) являются 180 °С — 60 мин и 160 °С — 150 мин.

В лечебно-профилактических учреждениях для стерилизации некоторых полимерных материалов (резины, пластмасс), стекла, коррозионно-стойких металлов иногда проводят стерилизацию растворами некоторых химических средств: перекись водорода (6%), Дезоксон-1 (1%), Дезоксон-4 (1%) и др. В вирусологических лабораториях России такая стерилизация не проводится.

Следует отметить, что в практике вирусологических лабораторий могут широко использоваться шприцы одноразового применения. Все они изготовлены из специальных пластмасс, упакованы в полиэтилен высокого давления и простерилизованы на производстве радиационным методом (гамма-излучением). Сроки сохранения стерильности указаны на упаковке (3 года и более).

В большинстве ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» и НИИ, где имеются вирусологические лаборатории, созданы централизованные стерилизационные отделения (ЦСО). На заведующего этим подразделением возлагаются ответственность и контроль за стерили-

зацией. Контроль за стерилизацией проводят в соответствии с «Санитарными правилами» и методическими указаниями [4]. В России широко используют современные химические индикаторы экспресс-контроля, разработанные НП-фирмой ВИНАР, а также химические индикаторы экспресс-контроля ряда зарубежных фирм. Бактериологический контроль проводят 2 раза в год дезстанции или дезотделы ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» на местах в соответствии с вышеупомянутыми методическими указаниями.

Технический контроль паровых стерилизаторов (в том числе их манометров) осуществляют местные органы котлонадзора. Современные вирусологические лаборатории постепенно оснащаются боксами с ламинарными потоками воздуха, очищенного специальными фильтрами. Работы в этих боксах проводят в соответствии с прилагаемым к ним инструкциям.

В помещениях традиционных вирусологических лабораторий для обеззараживания воздуха (в боксах, предбоксниках, операционных) и открытых поверхностей применяют бактерицидные лампы. Их размещают на высоте 2,0–2,3 м от рабочего стола и из расчёта 2,0–2,5 Вт/м^3 помещений. Каждая бактерицидная ультрафиолетовая лампа (БУВ-30, БУВ-60 и др.) рассчитана на 1500 ч непрерывного горения. Лампы включают после проведения влажной уборки. Вход в помещения, где работали эти лампы, разрешается только после проветривания не менее 30 мин. Поверхность ламп следует еженедельно протирать 70% спиртом или стерильной дистиллированной водой для удаления пыли. Необходимо вести учёт времени работы каждой лампы с отметкой в специальном журнале. Инструкции по эксплуатации бактерицидных ламп прилагаются к каждой установке завода-изготовителя, а также в «Методических указаниях по применению бактерицидных ламп для обеззараживания воздуха и поверхностей в помещениях» от 28.02.1995 № 11-16/03-06 [5]. Для каждой вирусологической лаборатории обязательно составляются специальные инструкции, учитывающие особенности режима групп патогенности, конкретных возбудителей, объёма работ и т.п. Инструкции обязательно утверждаются директором (руководителем учреждения) и комитетом профсоюза.

Литература

1. *Безопасность* работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности). СП 1.3.1285-03 // Бюл. норм. и мет. док. Госсанэпиднадзора. — 2003. — № 3. — С. 67–144.
2. *Безопасность* работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности и гельминтами. СП 1.2.731-99. — М.: МЗ РФ, 1999. — 107 с.
3. *Информационное* письмо Роспотребнадзора России от 25.01.2006 № 0100/626-06-32 «О дезинфицирующих средствах». — М., 2006.
4. *Методические* указания по контролю работы паровых и воздушных стерилизаторов от 28.02.1991 № 15/6-5. — М.: МЗ СССР, 1991.
5. *Методические* указания по применению бактерицидных ламп для обеззараживания воздуха и поверхностей в помещениях от 28.02.1995 № 11-16/03-06. — М., 1995.
6. *Методические* указания по дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации изделий медицинского назначения от 31.12.1998 № МУ-287-113. — М., 1998. — С. 1–70.
7. *Методические* указания МУК 4.2.2136-06 «Организация и проведение лабораторной диагностики заболеваний, вызванных высоковирулентными штаммами вируса гриппа птиц типа А (ВГПА), у людей» от 09.11.2006 г. — М., 2006. — 12 с.

2.2.2. Молекулярные методы

2.2.2.1. Полимеразная цепная реакция (*Гребенникова Т.В., Бобкова М.Р., Альховский С.В.*)

Внедрение метода ПЦР в лабораторную практику стало одним из наиболее важных событий в биологии и медицине. Метод ПЦР позволяет определять малые и сверхмалые количества нуклеиновых кислот, а следовательно, поднимает лабораторную диагностику на принципиально новый уровень — уровень прямого обнаружения инфекционного агента как вирусной, так и бактериальной природы. Методом ПЦР можно определить любое изменение в генетическом материале, даже единичную генетическую мутацию.

Метод ПЦР был разработан в 1984 г. американским биохимиком К. Мюллисом, который

впервые показал возможность амплификации (многократного увеличения числа копий) участков ДНК в процессе биохимической реакции [8]. В 1993 г. за открытие метода ПЦР К. Мюллис был награжден Нобелевской премией.

Синтез копий молекул ДНК *in vivo* (полимеразная реакция) происходит во всех организмах во время клеточного деления. Копирование ДНК осуществляют ферменты (ДНК-полимеразы). ПЦР — это получение множества копий специфического фрагмента ДНК *in vitro*. В настоящее время ПЦР широко используется в различных областях: как в научных исследованиях, так и в клинической медицинской практике.

Проведение ПЦР на матрице ДНК. Метод ПЦР основан на 3-этапном циклическом процессе, в результате которого многократно увеличивается количество специфического фрагмента ДНК. Каждый цикл ПЦР состоит

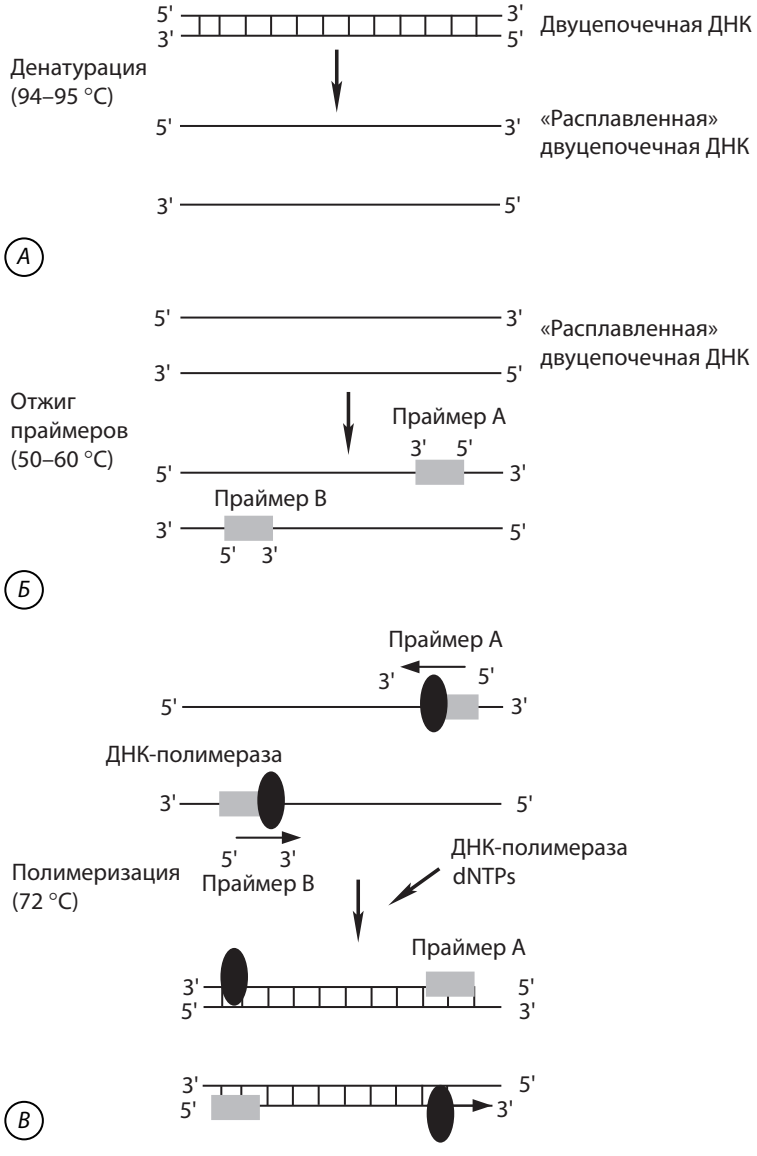


Рис. 2.2.3. Последовательные этапы цикла ПЦР:
А — плавление ДНК; *Б* — отжиг праймеров; *В* — элонгация цепи

из трёх последовательных стадий: денатурации (94–95 °С); отжига (гибридизации) праймеров (50–60 °С); полимеризации или элонгации (удлинения) цепи ДНК (72 °С).

Во время денатурации (рис. 2.2.3, *А*) под действием высокой температуры (94–95 °С) происходит «расплавление» двуцепочечной ДНК, т.е. цепи ДНК разделяются, и ДНК переходит в однонитевую форму. Таким образом, освобождается место для «посадки» или гибридизации праймеров.

При понижении температуры до «температуры отжига» (50–60 °С) специфические одноцепочечные участки ДНК (праймеры) гибридизуются с комплементарным участком матрицы (исходной, расплавленной ДНК), т.е. образуют дцДНК (см. рис. 2.2.3, *Б*). Праймеры синтезируются химическим путём и ограничивают исследуемый специфический участок ДНК. В молекулярной биологии гибридизацию праймеров на специфическом участке ДНК называют «отжигом». Каждый праймер гибридизуется на двух цепях ДНК таким образом, что 3′-гидроксильные концы праймеров, которые способны удлиняться, направлены навстречу друг другу. После гибридизации праймеры строго ограничивают специфический участок ДНК.

Праймеры подбираются с помощью компьютерных программ. Основным критерием подбора праймеров служит комплементарность матрице, особенно важна полная комплементарность 2–3 н.о. на 3′-конце праймеров [10]. Важным фактором, влияющим на эффективность и специфичность амплификации, является подбор оптимальной температуры «отжига» праймеров на матрице. Данная температура зависит от длины праймеров и их G-C-состава. Для олигонуклеотидов длиной 14–70 н.о. используется эмпирическая формула, позволяющая рассчитать оптимальную температуру «отжига» праймеров:

$$T\ (°C) = 4\ (G + C) + 2\ (A + T) - 3,$$

где A, T, G, C — число соответствующих нуклеотидов в одном праймере.

При повышении температуры до 72 °С создаются оптимальные условия для эффективной работы термостабильной ДНК-полимеразы. В процессе элонгации происходит реакция, осуществляемая термостабильной ДНК-полимеразой [9]. ДНК-полимераза связывается с участком ДНК, в котором одна из цепей непрерывна (матрица), а другая заканчивается 3′-концом и содержит 3-гидроксил, необходимый для продолжения цепи (праймер). После этого фермент в комплексе с матрицей и праймером связывает соответствующий следующему нуклеотидному звену матрицы субстрат и катализирует реакцию его присоединения (см. рис. 2.2.3, *В*).

Химическая реакция, обеспечивающая данный процесс, заключается в конденсации растущей цепи ДНК с очередным субстратом. Субстратом полимеразной реакции являются 4 типа dNTP:

$$(pdN)_n + dNTP = (pdN)_{n+1} + PP_i,$$

где $(pdN)_n$ — растущая цепь ДНК; dNTP — дезоксинуклеотидтрифосфат; $(pdN)_{n+1}$ — цепь ДНК, удлинённая на один нуклеотид; PP_i — пирофосфат. Доказательство этой химической схемы, а также выделение первой ДНК-полимеразы осуществили проф. А. Корнберг и соавт.

Следующий цикл реакции начинается денатурацией полученной ДНК. В этом случае получается в два раза больше молекул, на которых будут гибридизоваться праймеры. Серия повторяющихся циклов позволяет получить экспоненциальное накопление фрагмента ДНК. В идеальном случае наработка специфического фрагмента подчиняется закону $(2^n - 2n)$ раз, где n — число циклов, а 2n — продукт неопределённой длины, полученный в каждом цикле с исходной матрицы ДНК. После проведения 25–30 циклов происходит увеличение фрагмента в 10^6–10^8 раз. Длина фрагмента, нарабатывающегося в ПЦР, равна сумме длин двух праймеров плюс расстояние на ДНК-матрице между праймерами.

Термостабильные ДНК-полимеразы выделяют из термофильных бактерий, температурный оптимум для полимеризации 72–84 °С. Точно не установлено, к какому типу полимераз относятся термостабильные ДНК-полимеразы. Это белки, по молекулярной массе приближающиеся к 80–90 кДа. По этой характеристике

данные ферменты приближаются к ДНК-полимеразам I или к ДНК-полимеразам α-типа. Термостабильные ферменты в большинстве своём обладают 5′-3′-экзонуклеазной активностью. Считают, что первая термостабильная ДНК-полимераза была выделена из штамма термофильной бактерии *Thermus aquaticus* YTl (Taq ДНК-полимераза) [7]. Однако мало кто знает, что в 1980 г. термостабильная ДНК-полимераза была описана и выделена в России С. Городецким [5].

В амплификации наиболее часто применяются Taq ДНК-полимераза и Tth ДНК-полимераза [10]. В настоящее время используют множество термостабильных ДНК-полимераз, которые имеют различные свойства [2, 4].

Проведение ОТ-ПЦР на матрице РНК — это модификация метода ПЦР. ОТ-ПЦР используют для выявления молекул РНК. Метод возник как последовательное проведение двух реакций. В ходе первой стадии — обратной транскрипции с помощью одного праймера, комплементарного исследуемой РНК, субстратов реакции (dNTP) и матрицы РНК — происходит ферментативный синтез кДНК с матрицы РНК (рис. 2.2.4). Вторая стадия — это классическая ПЦР, которую мы подробно описали ранее.

Первую стадию проводят с использованием мезофильной ревертазы (фермента, синтезирующего кДНК на матрице РНК). Существенной проблемой использования РНК в качестве матрицы является наличие сложной вторичной структуры молекул РНК. Некоторые исследователи используют вещества, дестабилизирующие молекулу РНК: метилртуть или DMSO. Однако добавление таких веществ может снизить эффективность синтеза и амплификации кДНК. Другой подход — повышение температуры обратной транскрипции выше 42 °С, следовательно, использование термостабильных ферментов [2]. ОТ-ПЦР можно проводить как в различных пробирках (в две стадии), так и в одной пробирке (совмещённую ОТ-ПЦР) без значительной потери чувствительности.

ПЦР и ОТ-ПЦР проводят в приборах, называемых *амплификаторами или термоциклерами*. В настоящее время существует множество моделей. На рис. 2.2.5 изображён четырёхблоковый «Терцик» отечественного производства.

Детекция результатов ПЦР или ОТ-ПЦР. Существует несколько способов детекции (или просмотра) результатов ПЦР. Самым простым и удобным методом является электрофорез. Электрофорез проводится в агарозном или полиакриламидном гелях, содержащих бромистый этидий (химический агент, который связывается с двойной цепью ДНК и светится под действием УФ-света). Иногда вместо бромистого этидия гель окрашивают ионами серебра [3]. После проведения ПЦР продукты

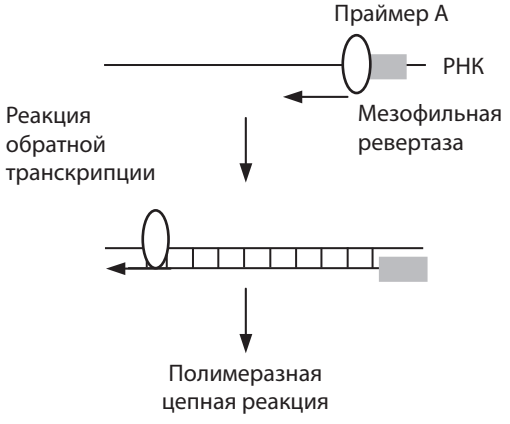


Рис. 2.2.4. Принципиальная схема обратной транскрипции

Рис. 2.2.5. Пример амплификатора отечественного производства

реакции могут быть дополнительно обработаны рестрикционными эндонуклеазами (ферментами, разрезающими ДНК в строго определённых местах) и анализированы методом электрофореза. Такой метод часто используется авторами работ по генетике.

Иногда в ПЦР используют биотинилированные праймеры. Меченные биотином ПЦР-продукты переносят на твёрдый носитель (мембрану), к ней добавляют авидинпероксидазный комплекс. Затем проводят цветную пероксидазную реакцию с субстратом. Количество амплификата определяют по интенсивности цветной реакции. Такой метод аналогичен детекции при постановке ИФА. Праймеры можно модифицировать, используя различные флуоресцентные красители. Тогда, после проведения ПЦР, продукты реакции анализируют с использованием флуориметрии. Также результаты ПЦР можно контролировать колориметрированием [6]. Широко применяется подход, основанный на молекулярной гибридизации. В этом случае применяют специфические химически модифицированные праймеры или зонды (см. пар. 2.2.2.2).

Модификации ПЦР

- «Гнездовая» (*nested*) ПЦР используется для детекции ДНК в следовых количествах (1–100 копий на пробу). Праймеры для «гнездовой» ПЦР подбираются таким образом, чтобы места гибридизации праймеров для второй ПЦР находились внутри участка ДНК, ограниченного праймерами для первой ПЦР. Следовательно, специфический продукт первой ПЦР может служить матрицей во второй ПЦР, а неспецифические продукты, если они образуются в течение первой реакции, выступать в роли матрицы во второй ПЦР не могут. «Гнездовая» ПЦР требует для выполнения анализа несколько большего времени, но позволяет добиться повышения чувствительности и специфичности анализа.
- ПЦР «с горячим стартом» (*hot start*) применяется для уменьшения неспецифического праймирования в ходе приготовления реакционной смеси при комнатной температуре. Один из компонентов реакции добавляют к реакционной смеси только после нагревания до 95 °С либо создают между компонентами механическую преграду (восковую мембрану). После нагревания до 95 °С мембрана расплавляется, компоненты смешиваются и начинается реакция. Альтернативой является использование модифицированных полимераз или МАИ против ДНК-полимеразы. При этом существенного повышения специфичности не происходит, а выход продукта может быть несколько повышен.
- ПЦР с плавным снижением температуры отжига (*touch down*) проводится таким образом, что в первых циклах температура отжига праймеров несколько превышает расчётную, снижая вероятность неспецифического связывания праймеров. Обогащение реакционной смеси специфической матрицей позволяет в последующих циклах снизить температуру отжига на 2–4 °С и получить значительное количество конечного продукта ПЦР.
- Градиентная ПЦР (*gradient*) представляет собой модификацию предыдущей методики, в которой создаётся линейный градиент температуры отжига с использованием термоциклера.
- Протяжённая ПЦР (*long*) применяется для амплификации протяжённых участков ДНК (более 5000 п.н.о.). Обычно используют смесь ДНК-полимераз или ДНК-полимеразу с особыми свойствами, в реакционную смесь добавляют дополнительные специфические компоненты. Также существенно увеличивается время элонгации.
- ПЦР непосредственно в ткани, в клетке (*in situ*) позволяет изучать процессы внутриклеточного размножения и развития вирусов. Выявление продукта обычно проводится методом гибридизации, при этом маркер, связывающий флуоресцентный краситель в ходе анализа, входит в состав праймеров.
- ПЦР от одной клетки (*single-cell*) исследует материал, полученный от одной клетки методами микроманипуляций. Применяется в экспериментах по генетике человека и животных, в пренатальной диагностике.

Компоненты реакционной смеси, которые обязательно должны быть добавлены в пробирку:

1) термостабильная ДНК-полимераза;
2) два олигонуклеотидных праймера (обычно длиной 20 н.о.), подобранных на специфический участок ДНК, который необходимо копировать;
3) четыре dNTP;
4) ДНК или РНК, выделенные из биологического образца;
5) набор солей определённой кислотности (буферная система), в которой ДНК-полимераза эффективно работает; обязательно содержит ионы Mg^{2+}.

Как показали исследования, состав реакционной смеси необходимо подбирать в каждом конкретном случае [10]. Ионный состав и pH реакционного буфера готовится так, чтобы активность термостабильной ДНК-полимеразы, используемой в реакции, была максимальной [1]. Значение pH для различных термостабильных ДНК-полимераз должно находиться в интервале 8,2–8,9, значение ионной силы — 0,01–0,08. Обычно используют 0,04–0,25 мМ концентрацию каждого dNTP. Увеличение концентрации dNTP до 1,0–1,2 мМ снижает активность фермента на 30%. Концентрация ионов Mg^{2+} оказывает существенное влияние на активность термостабильных ДНК-полимераз. Наличие в ДНК-матрице примесей хелатирующих агентов может привести к снижению концентрации свободных ионов Mg^{2+} и тем самым к снижению эффективности ПЦР. При суммарной концентрации dNTP 0,7–0,8 мМ оптимальная концентрация этого иона 1,5–2,0 мМ, повышение концентрации ионов Mg^{2+} до 10 мМ снижает активность Taq ДНК-полимеразы на 50%. Необходимо отметить, что при проведении реакции обратной транскрипции можно использовать в качестве двухвалентного иона как Mg^{2+}, так и Mn^{2+} [4]. Обычно применяемая концентрация праймеров 0,3–1,0 мкМ. Высокая концентрация праймеров может приводить к образованию «праймерных димеров». Для стабилизации фермента некоторые исследователи рекомендуют использовать 10% DMSO. Однако высокие концентрации DMSO (больше 10%) могут снижать активность Taq ДНК-полимеразы почти на 50%. Для повышения эффективности гибридизации ДНК (РНК) и праймера можно использовать тетраметиламмонийхлорид, при этом ингибирование ДНК-полимеразы не наблюдается.

Преимущества метода ПЦР: а) чувствительность; б) специфичность; в) возможность дифференциальной штаммовой диагностики; г) возможность быстрой диагностики возбудителя.

Литература

1. *Glukhov A.I., Trofimova M.E., Gordeev S.A. et al.* PCR amplification of phage lambda DNA sequences using thermostable DNA Polymerase // Mol. Biol. — 1991. — V. 25. — P. 1602–1610.
2. *Glukhov A.I., Grebennikova T.V., Kiselev V.I. et al.* Detection of CD4 receptor mRNA by combined reverse transcription and amplification using Thermus thermophilus DNA polymerase // Mol. Biol. — 1995. — V. 29. — № 4. — P. 2. — P. 942–949.
3. *Gottlib M., Chavko M.* Silver staining of native and denatured eukaryotic DNA in agar gels. — Analit. Biochem. — 1987. — V. 165. — P. 33–37.
4. *Grebennikova T.V., Glukhov A.I., Chistyakova L.G. et al.* Detection of Interleukin-2α and determination of MDR-1 gene expression by combined reverse transcription and amplification using Thermus thermophilus DNA polymerase // Mol. Biol. — 1995. — V. 29. — № 4. — P. 2. — P. 542–547.
5. *Kaledin A.S., Slusarenko A.G., Gorodetskii S.I.* Isolation and properties of DNA polymerase from the extremely thermophilic bacterium Thermus rubber // Biokhimiya. — 1981. — V. 47. — P. 1785–1791.
6. *Kemp D.J., Smith D.B., Foot S.J. et al.* Colorimetric detection of specific DNA segment amplified by polymerase chain reaction // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1989. — V. 86. — P. 2423–2427.
7. *Lawyer F.C., Stoffer S., Saiki R.K. et al.* Isolation, characterization and expression in Escherichia coli of the DNA polymerase gene from Thermus aquaticus // J. Biol. Chem. — 1989. — V. 264. — P. 6427–6437.
8. *Mullis K.B., Falloona F.A.* Specific synthesis of DNA in vitro a polymerase-catalysed chain reaction // Meth. Enzyme. — 1987. — V. 155. — P. 335–349.
9. *Saiki R.K., Glcand D.N., Staffer S. et al.* Primer-directed enzymatic amplification of DNA with thermostable DNA polymerase // Science. — 1988. — V. 293. — P. 487–491.
10. *Viljoen G.J., Nel L.H., Crowther J.R.* Molecular diagnostic PCR handbook. — IAEA, 2005.

2.2.2.2. Полимеразная цепная реакция в реальном времени (*Гребенникова Т.В., Альховский С.В., Бобкова М.Р.*)

Одним из самых современных вариантов ПЦР является ПЦР-РВ [3, 4, 6, 7]. Название отражает общий смысл новой модификации. ПЦР в реальном времени основана на количественной детекции флуоресцентного сигнала, который увеличивается пропорционально количеству ПЦР-продукта. Следовательно, результат ПЦР-РВ можно регистрировать в процессе реакции, в каждый момент времени. Исторически существует два основных метода флуоресцентного определения количества ампликонов.

1. Использование химических агентов, неспецифически связывающихся с ДНК.

2. Использование флуоресцентных зондов (TagMan-зонды и молекулярные маяки (*molecular beacons*)) или, как их ещё называют, *молекулярных скорпионов* (*molecular scorpions*).

Неспецифические красители связываются с дцДНК и не связываются с оцДНК (рис. 2.2.6). Наиболее известным и широко используемым является краситель SibrGreen1 [5].

При добавлении в реакционную смесь краситель SibrGreen1 связывается с молекулами дцДНК и интенсивность флуоресценции возрастает. В процессе денатурации краситель SibrGreen1 отделяется от цепи ДНК и интенсивность флуоресценции падает. На стадии полимеризации или наращивания цепи краситель снова начинает связываться с продуктом ПЦР. После завершения полимеризации краситель SibrGreen1 полностью связывается с нуклеиновой кислотой, это приводит к резкому возрастанию интенсивности флуоресценции.

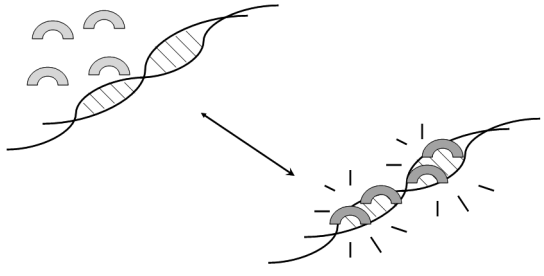


Рис. 2.2.6. Связывание неспецифического красителя с двойной спиралью ДНК

Неспецифические красители универсальны, поэтому их можно использовать для постановки различных ПЦР с довольно высокой чувствительностью. Однако существуют недостатки использования таких красителей: 1) нельзя разделить неспецифическое связывание праймера и неспецифические фрагменты от специфических амплификатов; 2) более длинные амплификаты дают более сильный сигнал; 3) можно использовать только для одиночных ПЦР.

Дальнейшее совершенствование метода флуоресцентной детекции привело к созданию флуоресцентных зондов.

Сначала использовали т.н. *молекулярные маяки*, которые содержат флуорофор (FAM, TAMRA, TET, ROX) и гаситель флуоресценции (DABCYL) на любом конце молекулы [7]. В свободном состоянии молекулярные маяки образуют «шпильку» (структуру, когда 5′- и 3′-концы зонда гибридизуются между собой). Спектр испускания флуорофора совпадает со спектром поглощения гасителя, и при возбуждении флуоресцентного красителя вместо флуоресценции будет происходить передача энергии на гаситель. После гибридизации на матрице расстояние между флуорофором и гасителем увеличивается и флуоресценция восстанавливается (рис. 2.2.7).

В процессе реакции флуоресцентный сигнал возрастает и коррелирует с количеством ПЦР-ампликона. Появляется дополнительная возможность разработки множественной ПЦР. Тем не менее возрастание флуоресцентного сигнала не прямо пропорционально количеству ампликонов.

Этот недостаток был исключен с использованием TaqMan-зондов. Последние представляют собой короткие одноцепочечные ДНК размером 10–17 н.о., синтезированные химическим путём. В настоящее время, когда говорят о ПЦР в реальном времени, имеют в виду именно использование TaqMan-зондов. Современная тест-система ПЦР-РВ содержит не только пару праймеров, но и дополнительный TaqMan-зонд, комплементарный внутреннему участку фрагмента. К зонду ковалентно при-

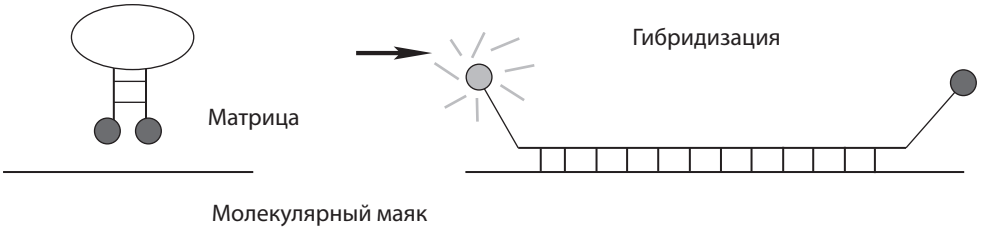


Рис. 2.2.7. Механизм действия «молекулярных маяков»

шиты два химических соединения или две молекулы: на 5′-конце — флуоресцентная метка (т.н. *репортер*), она испускает флуоресценцию; на 3′-конце присоединён гаситель флуоресценции флуоресцирующей молекулы. Когда Taq ДНК-полимераза продвигается по одноцепочечной матрице, то, достигнув зонда, расщепляет его. При этом расстояние между флуоресцентной меткой и гасителем флуоресценции увеличивается, флуоресценция больше не гасится. Регистрируя интенсивность свечения, исследователь может узнать о ходе реакции без дополнительной стадии — электрофореза (рис. 2.2.8).

Анализ данных ПЦР-РВ. Кривая амплификации показывает увеличение концентрации ампликонов в образце, в процессе амплификации увеличивается и величина Rn — нормиро-

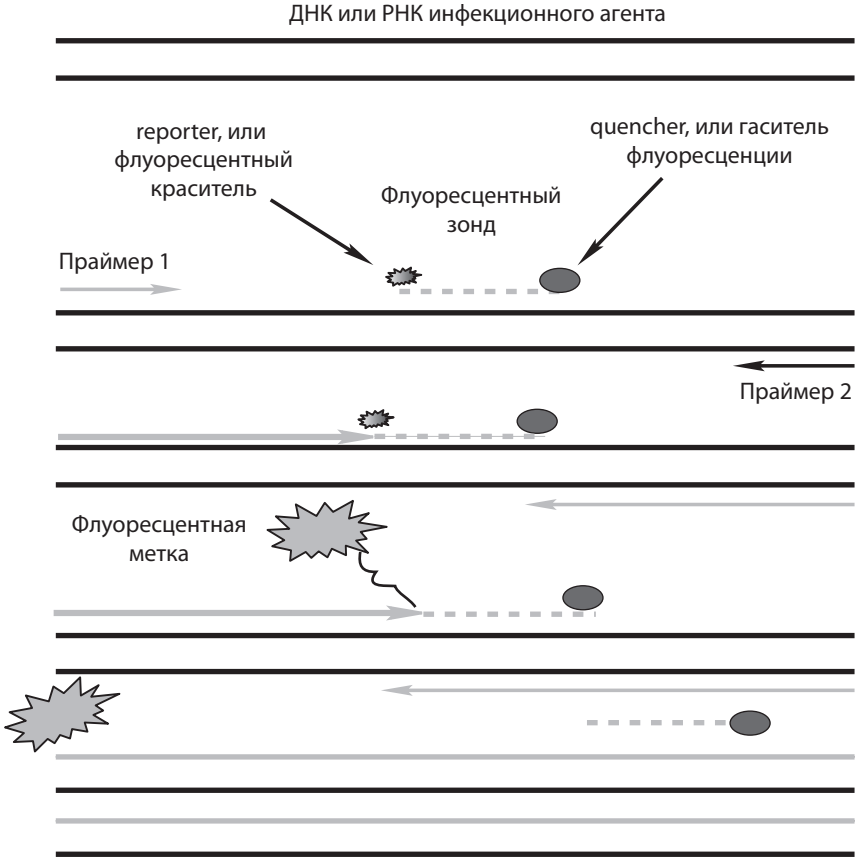


Рис. 2.2.8. Схема проведения ПЦР в реальном времени с использованием TaqMan-зонда

ванный сигнал репортерного красителя (частное деления сигнала флуоресценции и флуоресцентного сигнала пассивного контроля) (рис. 2.2.9).

Если рассмотреть кривую амплификации, можно выделить три участка:

1) с высокой постоянной эффективностью амплификации;
2) когда эффективность амплификации уменьшается;
3) величина флуоресценции постоянная.

На *стадии 1* можно выразить отношение концентрации продукта ПЦР к концентрации матрицы следующим упрощённым кинетическим уравнением:

$$N_C = N_0 \cdot (1 + E)^C,$$

где N_C — концентрация амплифицированного продукта в каждом цикле ПЦР; N_0 — исходная концентрация матрицы; E — эффективность системы; C — номер цикла.

Важным является определение порогового цикла Ст — номера первого цикла, в котором происходит увеличение флуоресцентного сигнала репортерной группы по сравнению с уровнем фонового сигнала. Его величина зависит от исходного количества копий матрицы и от эффективности амплификации ДНК. Базовую линию можно определить по умолчанию как точку на кривой амплификации, в которой величина dRn равна значению порогового цикла, составляющего 0,2. Базовую линию можно также выставить вручную.

Для проведения количественного анализа необходим стандарт (произвольный фрагмент ДНК или РНК, ограниченный теми же праймерами, что и в специфической ПЦР-системе). К каждому стандарту конструируется соответствующий зонд. Делают 10-кратные разведения стандарта и проводят ПЦР в реальном времени с использованием данных разведений. После проведения ПЦР и построения калибровочной зависимости величины Ст от исходного количества копий стандартов (lgN) для каждого из стандартов можно вычислить неизвестное исходное количество копий в анализируемых образцах с помощью интерполяции [4, 6].

Преимущества ПЦР в реальном времени:

- информацию о составе пробы и о ходе реакции можно получить, не открывая пробирку. Это ускоряет получение результата, снижает опасность контаминации;

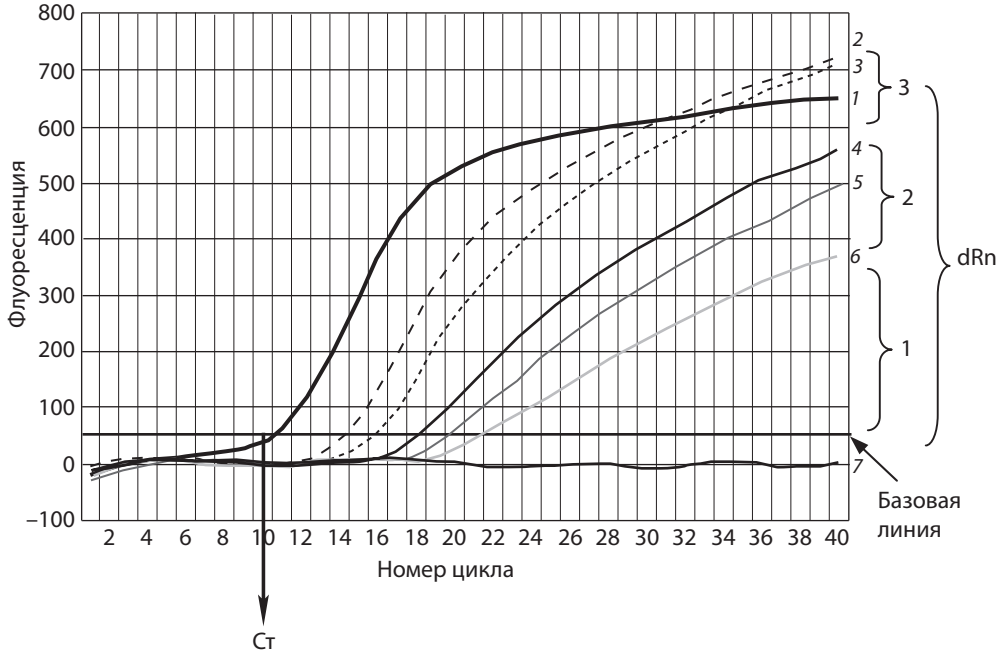


Рис. 2.2.9. Интерпретация результата проведения ПЦР в реальном времени

- наличие специфического зонда, комплементарного внутреннему участку фрагмента, дополнительно проверяет специфичность полученного фрагмента, снижает риск получения ложноположительных результатов;
- регистрация интенсивности флуоресценции позволяет судить о количестве в пробе исходного инфекционного агента;
- возможность проводить т.н. *множественную ПЦР*, т.е. регистрировать в одной реакции несколько инфекционных агентов, используя различные флуоресцентные красители.

ПЦР-РВ проводят в особых приборах. Прибор представляет собой амплификатор, совмещённый с флуориметром. В процессе ПЦР происходит считывание результатов амплификации. Единственным препятствием широкого использования ПЦР-РВ является довольно высокая стоимость прибора, поэтому ПЦР-РВ применяются пока лишь в небольшом количестве лабораторий. Однако в настоящее время для определения вирусных и бактериальных патогенов появляется всё больше приборов и тест-систем на основе ПЦР-РВ именно отечественного производства (стоимость которых существенно меньше зарубежных) [1, 2]. Нет сомнения, что ПЦР-РВ получит развитие в будущем.

Литература

1. *Гребенникова Т.В., Киреев Д.Е., Забережный А.Д., Алипер Т.И.* Разработка средств молекулярной диагностики гриппа А // Ветеринария. — 2006. — № 5.
2. *Потапова Н.И., Гребенникова Т.В., Забережный А.Д. и др.* Разработка тест-системы на основе ПЦР в реальном времени для дифференциальной диагностики микобактерий // Вестник РУДН. — 2004. — № 4. — P. 300–308.
3. *Edwards K., Logan J., Saunders N.* Real-time PCR // In: Real-Time PCR. An Essential Guide / Eds. K. Edwards, J. Logan, N. Saunders. — Wymondham: Horizon Bioscence, 2004. — P. 1–346.
4. *Heid C.A.* Real-time quantitative PCR // Genome Res. — 1996. — № 6. — P. 986–994.
5. *Higuchi R.* Kinetic PCR analysis: real-time monitoring of DNA amplification reactions // Biotechnology. — 1993. — № 11. — P. 1026–1030.
6. *Saunders N.A.* Quantitative real-time PCR // In: Real-Time PCR. An Essential Guide / Eds. K. Edwards, J. Logan, N. Saunders. — Wymondham: Horizon Bioscence, 2004.
7. *Tyagi S., Kramer F.R.* Molecular beacons: probes that fluoresce upon hybridization // Nat. Biotechnol. — 1996. — № 14. — P. 303–308.

2.2.2.3. Биочипы (*Гребенникова Т.В.*)

Биологические микрочипы (*biochips*), или, как их чаще называют, *DNA microarrays*, — это один из новейших инструментов биологии и медицины XXI в. В настоящее время они активно производятся несколькими биотехнологическими фирмами. Биочипную технику можно с успехом применять как для исследовательских целей, так и для диагностики в медицинских учреждениях.

С использованием микрочипов можно проводить одновременный анализ работы тысяч и десятков тысяч генов, сравнивать их экспрессию. Такие исследования помогают создавать новые лекарственные препараты, выяснять, на какие гены и каким образом эти новые лекарства действуют. Биочипы являются также незаменимым инструментом для биологических исследований, за один эксперимент можно увидеть влияние различных факторов (лекарств, белков, питания) на работу десятков тысяч генов.

Биочипы позволяют очень быстро определять наличие вирусных и бактериальных возбудителей [2, 3, 5]. Важное медицинское применение биочипов — это диагностика лейкозов и других вирусных заболеваний. Биочипы позволяют быстро, за считанные дни или даже часы, различать внешне неразличимые виды лейкозов. Биочипы применяются для диагностики различных видов раковых опухолей.

Прообразом современных «живых чипов» послужил саузерн-блот, изготовленный в 1975 г. Э. Саузерном. Он использовал меченую нуклеиновую кислоту для определения специфической последовательности среди фрагментов ДНК, зафиксированных на твёрдой подложке. В России учёные начали активно разрабатывать биочипы в конце 1980-х годов в Институте молекулярной биологии РАН под руководством академика РАН А.Д. Мирзабекова.

Точнее всего биочипы описывает английское название DNA microarrays, т.е. это организованное размещение молекул ДНК на специальном

носителе. Профессионалы называют этот носитель «платформой». Платформа — это чаще всего пластинка из стекла или пластика (иногда используют и другие материалы, например кремний), на которую наносятся биологические макромолекулы (ДНК, белки, ферменты), способные избирательно связывать вещества, содержащиеся в анализируемом растворе.

В зависимости от того, какие макромолекулы используются, выделяют различные виды биочипов, ориентированные на разные цели. Основная доля производимых в настоящее время биочипов приходится на ДНК-чипы (94%), т.е. матрицы, несущие молекулы ДНК. Оставшиеся 6% составляют белковые чипы [6].

Организованное размещение макромолекул занимает на платформе очень небольшой участок размером от почтовой марки до визитной карточки. Микроскопический размер биочипа позволяет размещать на небольшой площади огромное количество разных молекул ДНК и считывать с этой площади информацию с помощью флуоресцентного микроскопа или специального лазерного устройства для чтения (рис. 2.2.10).

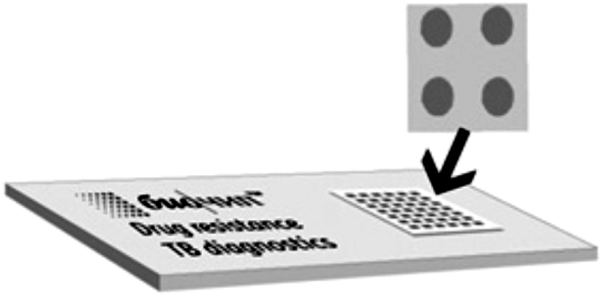


Рис. 2.2.10. Схема матричного биочипа с иммобилизованной ДНК. *Стрелкой указан* элемент биочипа, содержащий элементарные зонды

Характерные размеры ячеек современных микрочипов лежат в пределах 50–200 мкм, общее число ячеек на чипе составляет 10^3–10^5, а линейные размеры чипа — порядка 1 см. В поверхностных матричных биочипах ДНК иммобилизируется на поверхности мембран или пластинок из стекла, пластика, полупроводника или металла. В гелевых биочипах ДНК иммобилизируется в слое полиакриламидного геля толщиной 10–20 мкм, нанесенного на специально обработанную поверхность стекла. Также чипы могут наращиваться прямо из стеклянной пластинки методом фотолитографии с использованием специальных микромасок. Иммобилизируемая ДНК наносится на поверхность или через игольчатые растры (пины) механического робота, или с помощью технологии струйного принтера. Контроль качества нанесения осуществляется с помощью специализированной оптики и компьютерного анализа изображения. На биочипе в дальнейшем гибридизуют молекулы ДНК, меченные красителем. Гибридизуемая ДНК в растворе метится с помощью флуоресцентной или радиоактивной метки. Для смеси молекул ДНК (например, ДНК дикого типа и ДНК с мутациями) каждая метится своим флуоресцентным красителем. Свойства красителя не должны сильно зависеть от состава (A/T или G/C) ДНК и температуры. Интенсивность флуоресценции в ячейках измеряют с помощью сканера или люминесцентного микроскопа, передающего сигнал на прибор с зарядовой связью. Однако флуоресценция основной, но не единственный метод изучения гибридизации. В частности, данные о характере гибридизации можно получить также с помощью масс-спектрометрии, АСМ и др.

В основе принципа работы всех типов биочипов с иммобилизированной ДНК лежит точное соответствие между комплементарными ДНК по правилу Уотсона—Крика, A-T, G-C. Если соответствие между нуклеотидами иммобилизированной и гибридизуемой ДНК точно удовлетворяет условиям комплементарности, то образующиеся дуплексы будут термодинамически наиболее устойчивы. В результате при конечных температурах их станет больше, чем несовершенных дуплексов с нарушением условий комплементарности, и соответственно совершенным дуплексам будет отвечать более сильный сигнал флуоресценции. В выявлении и сопоставлении наиболее ярко светящихся ячеек и заключается работа прибора-анализатора биочипов.

Гибридизуемая ДНК обычно заранее нарабатывается в достаточных количествах с помо-

щью ПЦР. В более продвинутых технологиях ПЦР осуществляется непосредственно на чипе. Кроме этого, непосредственно на чипе можно осуществлять фрагментацию, фосфорилирование, лигирование ДНК или мини-секвенирование, при котором длина дуплекса увеличивается на одну пару оснований. Последнюю технику можно эффективно использовать для поиска мутаций.

На Западе и в России сейчас сформировались два разных направления и два разных стандарта по созданию и применению биочипов. Российские биочипы дешевле, а западные объёмнее. При этом в России биочипами занимаются пока преимущественно исследовательские лаборатории, а на Западе — это в первую очередь военные исследования и коммерческое производство чипов для диагностики [4].

Сотрудниками НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского совместно с сотрудниками Института молекулярной биологии им. Энгельгардта РАН был разработан олигонуклеотидный микрочип (биочип) с трехмерными гелевыми элементами для типирования вируса гриппа А. Данный микрочип позволяет идентифицировать 15 подтипов гена гемагглютинина и два подтипа гена нейраминидазы вируса гриппа А в течение 12 ч [1]. Биочип состоит из 47 гелевых элементов (ячеек). В 41 ячейке иммобилизованы индивидуальные олигонуклеотидные зонды; шесть ячеек являются контрольными (рис. 2.2.11). Гелевые элементы, содержащие олигонуклеотиды, объединены в группы, служащие для определения одного подтипа (обведены прямоугольной рамкой). В рядах B–G сосредоточены группы олигонуклеотидов для типирования 15 подтипов гемагглютинина, а в рядах H и I — первого и второго подтипов нейраминидазы. Гелевые элементы A1, J1, J7 имеют флуоресцентный маркёр для автоматической обработки гибридизационной картины, выполняемой программным обеспечением. Ячейки F4–F6 не содержат олигонуклеотидов и служат в качестве отрицательного контроля гибридизации.

Для оценки эффективности разработанной методики были проанализированы образцы РНК, выделенные из референтных штаммов

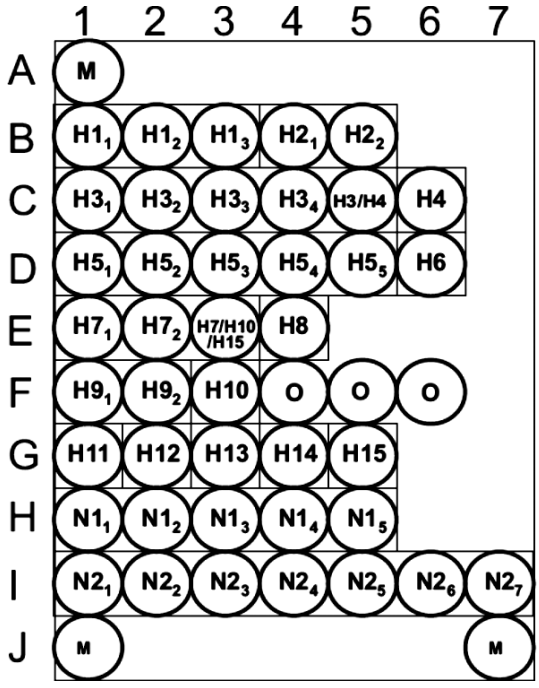


Рис. 2.2.11. Структура биочипа для типирования вируса гриппа А

вируса гриппа А различных подтипов. Результаты анализа во всех случаях полностью совпали с данными определения вирусного подтипа традиционными иммунологическими методами. Также был проведен анализ образцов РНК, выделенных из суспензии внутренних органов диких и домашних птиц, погибших в период эпизоотий, в том числе и в Новосибирской обл. в июле 2005 г. Анализ на одном микрочипе равен постановке 17 реакций ПЦР, время анализа образца на биочипе занимает 6–10 ч. Такая техника резко сокращает сроки проведения анализа и даёт возможность осуществления диагностики на индивидуальном уровне. Диагностическая чувствительность микрочипов равна чувствительности обычной одностадийной ПЦР. Методика микрочипов позволяет быстро и технологично типировать вирус гриппа А различных подтипов после предварительного культивирования (вирус может быть культивирован как в РКЭ, так и в культуре клеток MDCK), а также без предварительного культивирования только в период эпизоотий. Хорошие результаты показал разработанный

анализ при работе с носоглоточными смывами от людей, в них можно определять тип вируса гриппа А без предварительного культивирования, что является перспективным лабораторным методом медицинской диагностики.

Литература

1. *Fesenko E.E., Kireev D., Gryadunov D.A. et al.* Biological microchips for genetic subtyping of influenza A viruses // In: Modern problems in genetics. — V. 1. — Minsk, 2005. — P. 257.
2. *Gryadunov D.A., Mikhailovich V.M., Lapa S.A. et al.* Evaluation of hybridisation on oligonucleotide microarrays for analysis of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis // Clin. Microbiol. Infect. — 2005. — V. 11. — P. 531–539.
3. *Gryadunov D.A., Mikhailovich V.M., Noskov A.N. et al.* Detection of Bacillus anthracis using multiplex PCR on the oligonuclotide biochip // Dokl. Biochem. Biophys. — 2001. –№ 381. — P. 384–386.
4. *Kolchinsky A.M., Gryadunov D.A., Lysov I.P. et al.* Microchips based on three dimensional gel cells: history and perspective // Mol. Biol. (Mosk). — 2004. — V. 38. — № 1. — P. 15–16.
5. *Lapa S.A., Mikheev M.V., Shchelkunov S.N. et al.* Species-level identification of orthopoxviruses with an oligonucleotide microchip // J. Clin. Microbiol. — 2002. — V. 40. — № 3. — P. 753–757.
6. *Rubina A.Y., Dyukova V.I., Dementieva E.I. et al.* Quantitative immunoassay of biotoxins on hydrogel-based protein microchips // Anal. Biochem. — 2005. — V. 340. — № 2. — P. 317–329.

2.2.2.4. Метод обратной генетики (*Забережный А.Д., Прилипов А.Г.*)

В последнее десятилетие в вирусологической литературе появился термин *reverse genetics* («обратная генетика»). В четвёртом издании Fields Virology [2] этот термин связывают с внесением мутаций в РНК-геномы вирусов, в ходе чего РНК переводится в форму кДНК (созвучно с «обратной транскрипцией»). Вносить целенаправленные изменения в РНК технически затруднительно, однако возможно получение кДНК с необходимыми изменениями, на основе которой получают изменённую РНК. Схематично это выглядит так: вирус → РНК-геном → кДНК → изменённая кДНК → изменённый РНК-геном → изменённый вирус. Теперь можно манипулировать генами вируса: вносить мутации, добавлять или сокращать генетическую информацию. Изменённый на стадии кДНК генетический материал снова переводится в формат РНК, затем на его основе получается вирус с изменённым генетическим материалом. Такой продукт (вирус) отличается от исходного вируса не случайными, а целенаправленно внесенными мутациями.

Новый вирус можно получать многократно из хорошо сохраняемого и безопасного генетического материала, а не из замороженного или лиофилизированного препарата вируса (генетически не гомогенного), т.е. имеется как бы генетическая «заготовка» для вируса или его изменённых вариантов — с неё стабильно будет получаться один и тот же продукт с точно известным генным содержанием.

В научной литературе сегодня встречается термин «создание системы обратной генетики» для того или иного вируса. Сюда входит создание матрицы кДНК, в которую можно вносить изменения и получать полный инфекционный РНК-геном вируса и затем сам вирус. Этот рекомбинантный геном называют также термином «инфекционный клон».

Описанная выше логика применима и к созданию неполных геномов, функционирование которых следует поддерживать внешними факторами. Эти работы также относят к обратной генетике [1].

Таким образом, обратную генетику можно определить как методический приём, посвящённый воссозданию, конструированию функционального генетического материала, основанный на получении двух основных компонентов: 1) функционального генетического материала (минигеном, полный геном); 2) экспериментальных условий для его функционирования. Такая модель позволяет вносить изменения как в генетический материал, так и в факторы, влияющие на его функции. Она представляет собой инструмент для прямой экспериментальной проверки рабочих гипотез о молекулярных механизмах наследственности. С точки зрения практики возможность манипуляции вирусной генетической информацией может быть использована для: 1) изучения генетики вирусов и роли каждого гена, генного участка и фактора, влияющего

на функции генов; 2) создания новых полезных штаммов, например вакцинных штаммов и на их основе — вакцин; 3) получения новых вредных штаммов, например высокопатогенных для человека, животных и растений, а на их основе — биологического оружия.

Обратная генетика известна с 1990-х годов, расцвет её приходится на настоящее время. Развитие этого направления можно условно разделить на три этапа.

На *первом этапе* была получена сама возможность воспроизводить РНК-содержащие вирусы на основе их рекомбинантных геномов, т.н. «инфекционных клонов». Этот этап в основном позади, сам факт создания системы обратной генетики для того или иного РНК-содержащего вируса уже не является научным событием, а рутинным лабораторным приемом. Даже для очень сложных моделей, таких как коронавирусы или вирус гриппа, эти модели созданы, хотя и в единичных лабораториях.

На *втором этапе* происходит активное применение полученных моделей для накопления информации о РНК-содержащих вирусах. Сегодня среди основных приемов вирусолога — изменение генетической информации вирусов и одновременно изменение факторов, влияющих на регуляцию генов или иные вирусные функции. Подобная постановка эксперимента способна с судебной точностью доказать связь между генетическими детерминантами и вирусными функциями и постепенно расшифровать сложные механизмы вирусной генетической регуляции. Этот второй этап сейчас набирает обороты. Обобщение и осмысление новой информации приведёт к интенсивному развитию третьего этапа.

На *третьем этапе* будет производиться изменение вирусной генетической информации в целях получения новых вирусных штаммов с заданными свойствами. Этот этап только начался: манипуляции с вирусами не выходят за рамки наших сегодняшних знаний, но уже впечатляют: у вирусов заменяют поверхностные антигены, создают целенаправленно реассортанты вирусов гриппа (теперь уже и мутанты) для эффективных вакцин, получают гибриды между родственными вирусами в целях преодоления межвидового барьера или тканевого тропизма. Для коронавирусов придумана пересадка генов с тем, чтобы при случайной рекомбинации вакцинного штамма такой неконтролируемый рекомбинант не выжил бы. Разработаны системы обратной генетики для вирусов бешенства, кори, HCV, гриппа А, РСВ-инфекции человека, парагриппа, метапневмовируса человека, чумы плотоядных, классической чумы свиней, трансмиссивного гастроэнтерита свиней, чумы КРС, диареи КРС, ВБН, инфекционного бурсита кур, репродуктивно-респираторного синдрома свиней и целого ряда других. Система обратной генетики для вируса гриппа А состоит из многих компонентов (как и генетическая информация данного вируса). Возможность лабораторной замены и модификации этих компонентов отражает генетическое многообразие вирусов гриппа. Для создания вакцинного штамма будут брать компоненты с такими же свойствами, как у пандемического штамма. Это позволит быстро реагировать на возникающие угрозы путём создания вакцин с заданной специфичностью.

В НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского разработаны системы обратной генетики для РСВ, вирусов классической чумы свиней, репродуктивно-респираторного синдрома свиней. На базе вируса классической чумы свиней в 2003–2004 гг. создан новый вакцинный штамм с заменённым генетическим материалом из вируса диареи КРС для целей маркированного вакцинирования.

Изучение вирусов сейчас ведётся во всём мире с доминированием методов обратной генетики. Уже сегодня в международной коллекции ATCC некоторые вирусы представлены их генетическим материалом («инфекционными клонами»). В медицинской, ветеринарной вирусологии и в вирусологии растений новая информация о вирусах набирается со значительно большей интенсивностью, чем до появления обратной генетики. В мире существуют десятки лабораторий, активно работающих в этой области. Результаты исследований регулярно обсуждаются на двух международных симпозиумах: «Положительно-полярные РНК-содержащие вирусы» и «Отрицательно-полярные РНК-со-

держащие вирусы». Исследования с применением новых технологий приведут в ближайшее десятилетие к революционным изменениям в вирусологии, появится возможность не только изменять, но и создавать новые вирусы с заданными свойствами (как сейчас в сфере компьютерных вирусов). Рассмотрим основные приемы, используемые в обратной генетике.

Создание полноценных инфекционных геномов РНК-содержащих вирусов. Геномы ряда РНК-содержащих вирусов инфекционны. Если выделить вгРНК из препарата очищенных вирионов и ввести в чувствительные к вирусу клетки методом липофектиновой трансфекции или электропорации, то происходит синтез вирусных белков, после чего эти вирусные белки уже могут участвовать в процессе репликации и транскрипции генома, в сборке вирусных частиц. В результате образуется зрелый инфекционный вирус. Ряд вирусов (например, вирусы с $РНК^-$-геномом) имеют неинфекционные геномы. вг$РНК^-$ не способна к трансляции, т.е. не может выступать как мРНК. В отсутствие вирусных белков вгРНК не может реплицироваться, образовывая $РНК^+$. Таким образом, вг$РНК^-$ в клетках не будет функциональна. Тем не менее и для таких вирусов возможно создание в лабораторных условиях инфекционных РНК-геномов. В этом случае при создании генно-инженерными способами полного вирусного генома требуются дополнительные условия для обеспечения его инфекционности. Инфекционность таких геномов обеспечивается при помощи одновременного введения в клетки вируса-помощника, или же функции вируса-помощника моделируются с помощью введения в клетки экспрессионных векторов, обеспечивающих синтез необходимых вирусных белков (белков репликазного комплекса).

Рассмотрим технологические приемы, используемые при создании РНК-геномов. В основе данной технологии лежит получение геномной копии дцДНК методом обратной транскрипции и ПЦР. Из полученной ДНК методами генной инженерии собирают полную копию вирусного генома в виде клона в бактериальной плазмиде. На конце встроенного в плазмиду вирусного генома располагают последовательность промотора Т7: 5′-TTAATACGACTCACTATA-3′. Первый нуклеотид (+1) в транскрипционной единице (геномной копии) вируса будет непосредственно примыкать к 3′-концу промоторной последовательности. С противоположного конца вирусного генома встраивают последовательность, позволяющую перевести кольцевую молекулу плазмидной ДНК в линейную форму, разрезав её точно на конце встроенного вирусного генома (такой последовательностью обычно служат или сайт узнавания рестрикционной эндонуклеазы, или саморасщепляющаяся последовательность рибозима). Таким образом, создаётся возможность синтеза точной РНК-копии вирусного генома как положительной, так и отрицательной полярности. При помощи полимеразной реакции *in vitro* с использованием РНК-полимеразы бактериофага Т7 на матрице данной рекомбинантной плазмиды синтезируют РНК и используют её в качестве инфекционного начала, применяя электропорацию или липофектиновую трансфекцию чувствительных к вирусу эукариотических клеток. По другой технологии трансфекцию осуществляют при помощи ДНК, а синтез инфекционной РНК происходит в клетках. Чем больше размер генома, тем сложнее задача по его воссозданию из-за нестабильности больших плазмид и повышенной вероятности неучтенных мутаций, внесенных на стадии синтеза кДНК и её амплификации методом ПЦР.

Создание дефектных мини-геномов РНК-содержащих вирусов. Дефектный мини-геном представляет собой делеционный вариант генома и в минимальном варианте может состоять из одних лишь концевых последовательностей генома, не неся в себе вирусных генов. Если на концах мини-генома сохраняются регуляторные элементы, необходимые для репликации, то в присутствии вируса-помощника (полноценного родительского вируса) в клетках такой мини-геном не только размножается, но и упаковывается в дефектные вирусные частицы. Эти частицы в присутствии вируса-помощника являются инфекционными и в процессе пассирования в клеточных культурах зачастую размножаются в значительных титрах, обгоняя рост вируса-помощника. Распространённым типом мини-гено-

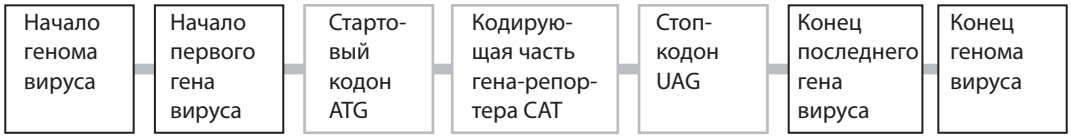


Рис. 2.2.12. Структура мини-генома (на примере PCB)

ма (на примере респираторно-синцитиального вируса) является молекула РНК, состоящая из частей, изображённых на рис. 2.2.12.

Такой геном можно получить в лаборатории и ввести в клетки совместно с вирусом-помощником. Рассмотрим возможности, предоставляемые данной экспериментальной моделью. Как видно из приведённой выше схемы, в геном включен репортерный ген CAT, экспрессия которого может количественно измеряться как по синтезу мРНК данного гена, так и по ферментативной активности его продукта. Дополнительно есть возможность исследовать степень репликации всего мини-генома по количеству $РНК^-$, например в реакции гибридизации нуклеиновых кислот со специфическими зондами. В сочетании с другими факторами данная модель позволяет ставить и экспериментально решать фундаментальные и практические задачи. К ним относятся: 1) изучение *cis*-регуляторных последовательностей вирусного генома [2]; 2) изучение факторов регуляции, синтез которых осуществляется *in trans* при одновременном заражении вирусом-помощником или введении экспрессирующих векторов.

Для изучения регуляторных элементов в геноме вируса, например промоторов, отвечающих за репликацию и транскрипцию, их изменяют в мини-геноме, вставляя готовые последовательности из хорошо охарактеризованных штаммов вируса, или изменяют нуклеотид за нуклеотидом, анализируя повышение или понижение промоторной активности. В практическом отношении такие эксперименты приводят к изучению механизмов аттенуации и к получению новых аттенуированных штаммов. Для изучения факторов вирусной репродукции, например репликативного комплекса, последовательность мини-геномов оставляют неизменной, но заменяют вирусы-помощники, например вирулентный на аттенуированный. Изменение уровня репликации или экспрессии репортерного гена в мини-геноме в данном случае может означать связь компонентов репликативного комплекса с вирулентностью. Для более глубокого изучения факторов репликации и транскрипции сегодня стало возможно отказаться от вируса-помощника. Ряд белков, необходимых для функционирования мини-генома, вводят в клетки при помощи рекомбинантных плазмид с соответствующими генами и обеспечения их экспрессии. Происходит репликация мини-генома и экспрессия гена-репортера. В этом случае каждая из плазмид может быть подвергнута генетическим манипуляциям, что создаёт возможность изменять аминокислотную последовательность факторов репликации и транскрипции и оценивать их функции в прямых экспериментах. Гипотезы относительно связи структуры РНК или белков с фенотипическими особенностями вируса могут быть подтверждены в опытах по введению комплементирующих мутаций в мини-геном или в белки репликазного комплекса.

Рассмотрим более сложную модель мини-генома, содержащую два репортерных гена (двуцистронный мини-геном), средняя часть которого приведена на рис. 2.2.13.

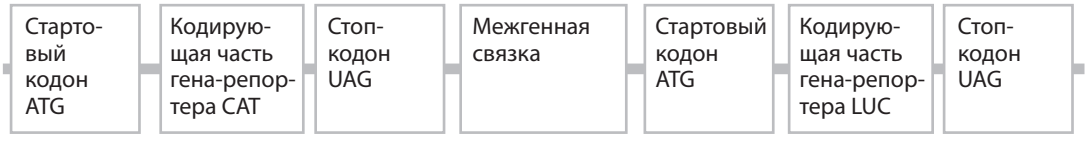


Рис. 2.2.13. Структура двуцистонного мини-генома

Как видно из рис. 2.2.13, вслед за CAT следует репортерный ген LUC. Между ними встроена последовательность РНК так же, как два соседних вирусных гена связаны в геноме. Подобная организация мини-генома позволяет исследовать относительную экспрессию каждых двух соседних вирусных генов в зависимости от всех упомянутых выше факторов, а также от структуры межгенного участка.

Литература

1. *Забережный А.Д.* Применение технологии рекомбинантных инфекционных геномов в изучении РНК-содержащих вирусов // Мол. генетика, микробиол. и вирусол. — 2004. — № 4. — С. 13–19.
2. *Fields* Virology / Eds. D.M. Knipe, P.M. Howley. — 4th ed. — Acad. Press, 2002.

2.2.2.5. Секвенирование вирусных геномов (*Прилипов А.Г., Забережный А.Д.*)

Данные о нуклеотидной последовательности генома являются наиболее полной молекулярно-биологической характеристикой вируса и позволяют точно идентифицировать исследуемый штамм, проанализировать степень родства с другими вирусами, а также отличить от практически идентичных вариантов того же вируса. Теперь для многих вирусов возможно воссоздание исходного штамма *de novo*, имея в распоряжении полную нуклеотидную последовательность генома. При этом полученный штамм ничем не будет отличаться от родителя, для которого были получены данные о полной нуклеотидной последовательности генома. Таким образом, имея данные о полной нуклеотидной последовательности генома вируса, исследователь способен определить его абсолютную идентичность или отличия, даже минимальные, от других вирусов, а в некоторых случаях и воссоздать исходный вирус.

Определение полной нуклеотидной последовательности вирусных геномов становится всё более востребованным и популярным методом для наиболее полной молекулярно-биологической характеристики вирусов в связи с широким распространением автоматических секвенаторов, появлением ПЦР и как следствие драматическим снижением затрат на получение этих данных.

Два метода секвенирования ДНК были предложены в 1977 г. Первый метод, основанный на химической деградации ДНК с последующим анализом длины ДНК-фрагментов, называемый также по имени авторов *методом Максама—Гилберта* [1], в настоящее время применяется крайне редко. Второй метод (метод Сэнгера) [2], называемый методом *терминации цепи*, использует свойство ДНК-полимеразы прекращать синтез полимеризуемой цепи при встраивании в неё дидезоксирибонуклеотидов. Принцип метода состоит из двух основных положений. *Первое* — если к ДНК-матрице добавить специфичный праймер, dNTP, ДНК-полимеразу и проводить реакцию в подходящих солевых и температурных условиях, то все синтезирующиеся *de novo* цепи ДНК будут начинаться с одинаковой стартовой точки. *Второе положение* — если в такую смесь добавить какой-либо (из четырёх возможных) дидезоксирибонуклеотид, например ддАТФ, то все растущие цепи будут специфически терминироваться после вставления ддАТФ. В результате продукты реакции представляют собой набор одноцепочечных ДНК, начинающихся от одной точки и заканчивающихся на ддАТФ. Аналогично можно провести реакцию с терминированием цепи по трем другим нуклеотидам. Для идентификации данных, полученных таким способом, необходимо провести электрофоретическое разделение таких смесей фрагментов в условиях, позволяющих отличать сигналы индивидуальных фрагментов, отличающихся по длине на один нуклеотидный остаток.

Большое значение для успешного проведения работ по определению нуклеотидной последовательности имеют качество и возможности используемого оборудования. Для проведения собственно секвенирования в настоящее время используется сравнительно небольшое количество аппаратов, различающихся фирмой-производителем и количеством проб, которое аппарат может проанализировать за один раунд электрофореза. На основании собственного опыта, хотелось бы порекомендовать аппараты фирмы Applied Biosystems (США), количест-

во капилляров в модели 4 или 16. По нашему мнению, аппараты других фирм сегодня дают значительно худшие результаты, а среди моделей Applied Biosystems следует исключить для подобной работы крайние варианты с 1 и 96 капиллярами, как предназначенные для других проектов (в первом случае количество капилляров недостаточно и будет лимитирующим фактором исследования, во втором — значительно превышает надобности проекта и предназначено для более масштабных исследований, таких как определение полной нуклеотидной последовательности геномов прокариот и эукариот). При выборе капилляров следует отдать предпочтение наиболее длинным (в случае аппаратов Applied Biosystems из предлагаемых вариантов 36, 50 и 80 см наиболее подходящими являются капилляры длиной 80 см), так как независимо от увеличенного времени одного анализа с каждой реакции удаётся получить больше данных.

Несмотря на значительное разнообразие вирусов и весьма различные проблемы, с которыми может столкнуться исследователь при выполнении данной работы, возможно сформулировать общие подходы и правила (их необходимо соблюдать для повышения эффективности и минимизации затрат при определении полной нуклеотидной последовательности вирусных геномов).

Первым этапом подобной работы всегда является сбор всей доступной информации о вирусном штамме, для которого предполагается определить полную нуклеотидную последовательность генома. Эту работу можно условно разделить на три части.

1. Сбор общих сведений о вирусе исходя из его принадлежности к семейству: размер генома, ДНК или РНК, фрагментирован ли геном? Таксономическое положение вируса и данные о его ближайших родственниках, принадлежащих к этому же роду или антигенной группе.

2. Анализ сведений о конкретном штамме или изоляте, с которым предстоит работать. Обычно эта информация по иммунологическому типированию, исходя из которой конкретный вирусный изолят и был отнесен к определённой группе вирусов; иногда данные ЭМ, позволившие определить принадлежность вируса к определённому семейству, реже — частичная нуклеотидная последовательность генома, определённая ранее.

3. Сбор данных по доступным для исследователя нуклеотидным последовательностям генома вируса. Для выполнения этой задачи необходимо добыть практически все известные полные, а иногда и частичные последовательности геномов вируса. Это позволит ответить на несколько важных и определяющих дальнейшую стратегию работы вопросов. Один из них: *насколько представительна база нуклеотидных последовательностей вируса*? Для одних вирусов, таких как вирус гриппа или ВИЧ, это могут быть сотни и тысячи последовательностей. Для других — единицы, они могут и вовсе отсутствовать в базе данных. В последнем случае придется отталкиваться от известных последовательностей родственных вирусов, что значительно усложнит предполагаемую работу. Фактически в п. 3 необходимо определиться с последовательностями, на основании которых будут подбираться праймеры для проведения ПЦР и секвенирования.

В результате первого этапа работы должна быть подобрана последовательность или группа последовательностей, максимально гомологичных той, определение которой является задачей исследования. В одном случае это может быть последовательность генома из штамма практически идентичного вируса, в другом случае — группа геномных последовательностей от других генотипов того же вируса и, наконец, в третьем — последовательности геномов родственных вирусов.

Вторым этапом является выбор оптимального размера перекрывающихся фрагментов ПЦР, содержащих полный геном исследуемого вируса. Так как в подавляющем большинстве случаев в руках у исследователя находится вирусосодержащий материал с достаточно невысоким титром вируса, то практически всегда необходимо использовать ПЦР для выполнения работы по определению полной нуклеотидной последовательности вирусного генома. Следует отметить, что необходимо взять за основу расчёты исходя из проведения одноразундовой

ПЦР. В случае если фрагмент удаётся получить только в варианте *nested* или *seminested*, работа по определению полной нуклеотидной последовательности вирусного генома настолько усложняется, что разумнее попытаться повысить качество исходного материала другими методами, такими как получение большего количества исходного вирусосодержащего материала, предварительное концентрирование и очистка вируса.

Для эффективного выполнения этого этапа необходимо проанализировать возможности имеющихся в распоряжении исследователя реагентов и аппаратов, прежде всего провести предварительные опыты и ответить на *два основных вопроса*:

1) какой максимальный размер фрагмента ПЦР воспроизводимо получается при использовании имеющихся реагентов, наборов и аппаратов на матрице ДНК или кДНК исследуемого вируса? Понятно, что на результат будут влиять качество исходного препарата, степень очистки и титр вируса, а кроме того, удача в выборе праймеров для ПЦР;
2) какую среднюю длину последовательности удаётся достоверно определить на имеющемся в распоряжении исследователя автоматическом секвенаторе при использовании в качестве матрицы ПЦР-фрагмента?

Третий этап работы — собственно подбор праймеров для проведения ПЦР и дальнейшего секвенирования. При этом нужно исходить из данных, полученных на двух первых этапах работы, учитывая некоторые небольшие технические нюансы, которые дадут о себе знать на конечном этапе сборки последовательности.

Оптимальное перекрывание фрагментов ПЦР — около 200 н.о., что связано с тем, что при секвенировании не прочитывается последовательность праймера и ещё 30–50 н.о. непосредственно за ним. При большем перекрывании фрагментов ПЦР потребуется увеличение их количества и соответственно увеличение затрат. Оптимальный размер фрагмента ПЦР для проведения дальнейшей работы — это максимальный размер, который можно получить при постановке ПЦР. Всегда удобнее и быстрее работать с одним большим фрагментом, чем с набором маленьких, содержащих в сумме ту же последовательность.

При выборе праймеров необходимо пользоваться предназначенными для этого компьютерными программами, а не выбирать их «на глазок» по последовательности. Рекомендуется, чтобы 3′-концевой нуклеотид прямого праймера приходился на второй нуклеотид кодона, а обратного — на первый (для кодирующих белки участков генома вируса). Это повышает вероятность хорошего взаимодействия праймеров с матрицей и их эффективность при проведении ПЦР.

При выборе между вырожденным праймером и праймером с риском некоторых замен относительно последовательности генома вируса выбор должен быть за первым вариантом, если основной целью является получение фрагмента ПЦР и праймер не предполагается использовать для дальнейшего секвенирования. Если праймер необходимо использовать для секвенирования, то выбор должен быть за вторым вариантом.

При подборе праймеров возникает выбор — расположить их подальше друг от друга, чтобы фрагмент ПЦР был длиннее, или привязывать праймеры к консервативным участкам генома. Следует выбрать первое, если в распоряжении находится достаточно близкая последовательность к исследуемой, и второе, если подбор праймеров ведётся на основе последовательностей, весьма удалённых от исследуемого генома.

При любом варианте стартовой точкой проекта должна быть максимально достоверная последовательность вирусного генома вне зависимости от места её нахождения. В оптимальном случае — это участок генома с определённой ранее последовательностью, в другом случае — это наиболее консервативный участок генома данного вируса. Следует обратить внимание на то, что концевые последовательности вирусных геномов достаточно часто консервативны внутри группы родственных вирусов.

Пилотной задачей проекта всегда является получение хотя бы небольшой достоверной нуклеотидной последовательности изолята, для которого планируется определение полной последовательности генома. Это позво-

ляет подтвердить правильность отношения вируса к данной группе, найти максимально гомологичную родственную последовательность в базе данных (использовать её в дальнейшем для сравнения и выбора праймеров) и подобрать хотя бы один праймер для дальнейшей работы, в котором можно быть полностью уверенным.

В качестве примера двух вариантов работ по определению полной нуклеотидной последовательности генома можно привести проекты по вирусу птичьего гриппа A (H5N1) и ВЗН.

Исходным материалом в обоих случаях являлся культуральный вирус с высоким титром, что позволяло получать фрагменты ПЦР длиной до 5 тыс. п.н. Возможности аппаратного секвенирования были идентичными для обоих проектов и позволяли достоверно определять нуклеотидную последовательность до 800–900 п.н. от праймера.

Исходные данные о последовательности исследуемых изолятов отличались радикально: если в случае вируса гриппа A (H5N1) в распоряжении имелся небольшой участок последова-

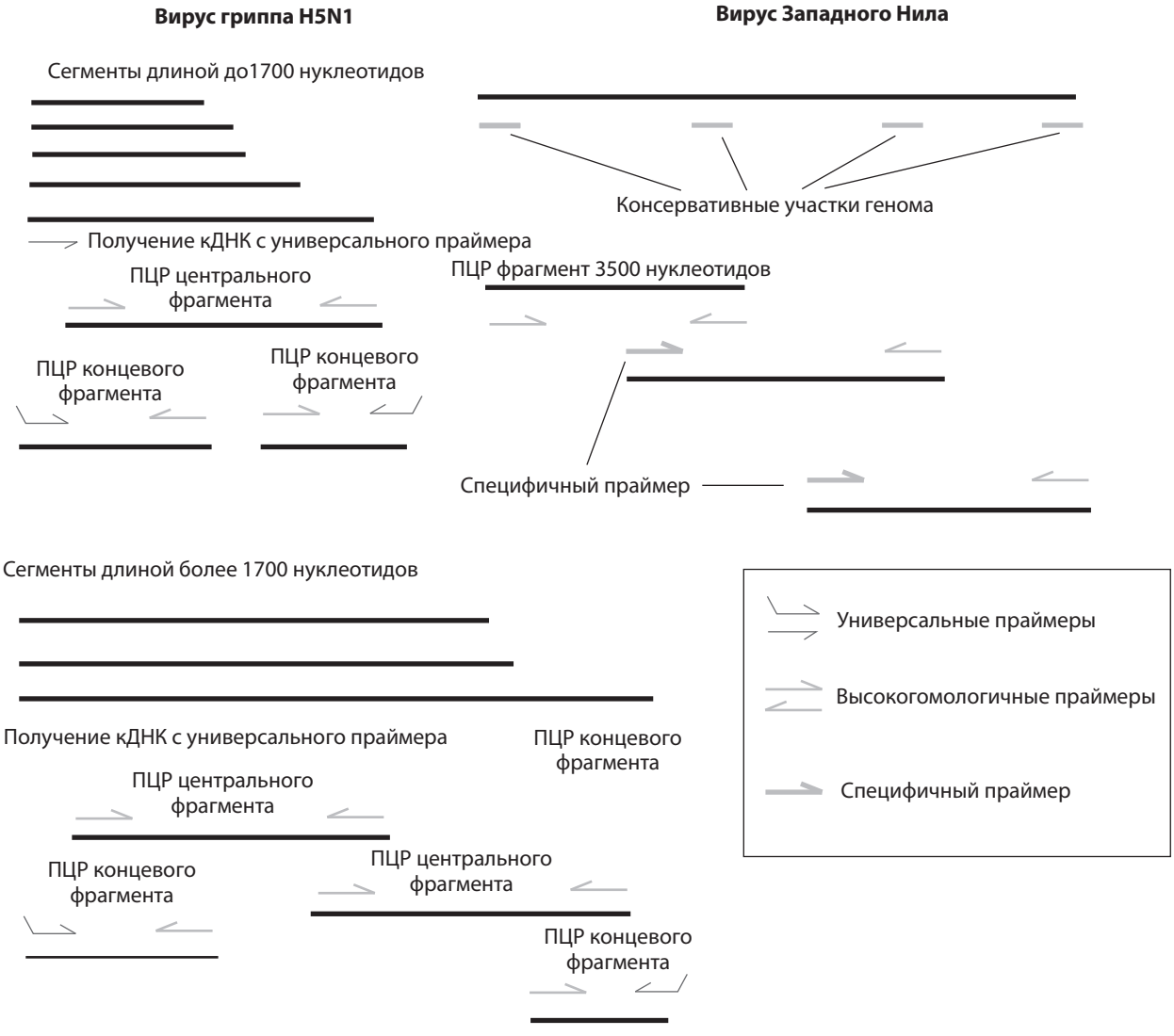


Рис. 2.2.14. Стратегии амплификации вирусов гриппа A и Западного Нила

тельности гена гемагглютинина, позволивший обнаружить в базе данных полную нуклеотидную последовательность практически идентичного штамма, то в случае ВЗН доступны были только две полные геномные последовательности (как выяснилось впоследствии, других генотипов вируса) и последовательности родственных вирусов, входящих в группу японского энцефалита.

Определение полной последовательности генома вируса гриппа А (H5N1). Для вируса птичьего гриппа А (H5N1) работа сводилась к выбору оптимальных праймеров исходя из удобства получения фрагментов ПЦР и их дальнейшего секвенирования, не забывая, однако, что возможно появление в будущем ещё нескольких близких штаммов, для которых эти праймеры могут быть использованы. Геном вируса гриппа состоит из 8 сегментов РНК негативной полярности размером 850–2300 н.о. Для сегментов длиной до 1700 н.о. была выбрана стратегия получения одного фрагмента ПЦР и его дальнейшее секвенирование с концов, что при длине аппаратного секвенирования 800–900 п.н. позволяло определить всю нуклеотидную последовательность фрагмента ПЦР. Для фрагментов большей длины (полимеразные гены PB1, PB2, PA) была использована схема из двух перекрывающихся фрагментов ПЦР длиной около 1500 н.о. Дополнительным удобством при работе стал известный факт, что все сегменты генома всех вариантов вируса гриппа имеют на концах идентичные последовательности (порядка 10 н.о.). Это позволило подобрать универсальные концевые праймеры и использовать их в паре со специфичными для каждого сегмента в целях получения концевых фрагментов ПЦР. Стратегия амплификации изображена на рис. 2.2.14.

Определение полной последовательности генома ВЗН. На первом этапе работы была собрана полная на момент проведения исследований информация о геномах родственных вирусов и сделано выравнивание их нуклеотидных последовательностей, что позволило предположить наличие консервативных областей в начале генома и на расстоянии примерно 3500 н.о. от 5′-конца. Были использованы праймеры (несколько вариантов различных пар) для получения фрагмента ПЦР, который послужил в дальнейшем стартовой площадкой для определения полной нуклеотидной последовательности генома. При выборе праймеров руководствовались в первую очередь наиболее консервативными участками генома этой группы вирусов. После определения нуклеотидной последовательности фрагмента ПЦР был выбран специфичный праймер, который использовался для ПЦР в паре с высокогомологичным к следующему высококонсервативному участку генома. Затем подобный цикл повторялся необходимое количество раз для определения полной нуклеотидной последовательности генома ВЗН.

Литература

1. *Maxam A.M., Gilbert W.* A new method of sequencing DNA // Proc. Natl. Acad. Dci. USA. — 1977. — V. 74. — № 2. — P. 560–564.
2. *Sanger F., Nicklen S., Coulson A.R.* DNA sequencing with chain-terminating inhibitors // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1977. — V. 74. — № 12. — P. 5463–5467.

2.2.2.6. Метагеномный подход – полногеномное секвенирование (*Альховский С.В.*)

Метагеномный подход подразумевает секвенирование тотальной ДНК или РНК, содержащейся в образце, и дальнейший анализ полученных данных биоинформационными методами. Развитие метагеномики связано с изучением сложных биосообществ, состоящих из большого числа микроорганизмов, в большинстве своём — труднокультивируемых и часто ранее не описанных [3, 5, 6]. Получаемые метагеномные данные включают в себя сведения о ДНК/РНК (частично или целиком) всех организмов, находящихся в исследуемой пробе. В этом заключается принципиальное отличие метагеномного подхода от традиционных методов идентификации вирусов, которые основаны на специфической детекции вирусного антигена или генома. Анализ метагеномных данных проводится путём поиска гомологичных последовательностей

среди уже известных вирусов, которые были ранее депонированы в базы геномных данных. Последовательности ДНК, для которых не удалось найти гомологов среди известных организмов, могут принадлежать ещё неописанным видам и поэтому являются объектом пристального изучения [2, 7, 12].

Возможность метагеномных исследований обусловлена развитием методов полногеномного секвенирования (массовое параллельное секвенирование — next-generation sequencing, highthroughput sequencing) [2]. Принципиальным отличием полногеномного секвенирования от методов первого поколения (по Сенгеру — см. пар. 2.2.2.5) является несравнимо более высокая производительность. Так, современные приборы позволяют за один запуск получить данные о ДНК суммарной длиной до 600 млрд п.н.о. Для сравнения: геном человека представлен ДНК суммарной длиной около 3 млрд п.н.о., геном *E. coli* — около 5 млн п.н.о., геном герпесвирусов (*Herpesviridae*) — 150–200 тыс. п.н.о., геном флавивирусов (*Flaviviridae*) — около 10 тыс. н.о.

Вирусы являются самыми многочисленными представителями биосферы. В 1 л океанической воды может содержаться до 10^{10} вирусных частиц и до 10^9 вирионов обнаруживается в 1 г почвы [3]. На сегодняшний день описано более 2500 вирусов. Метагеномные исследования, начатые в последние годы, показывают, что число известных вирусов, вероятно, составляет менее 1% от всего вирусного разнообразия. Как правило, в метагеномных данных более 60% представляют последовательности ДНК, не имеющие значительных гомологий с известными организмами. Это так называемая «тёмная материя», исследование которой сегодня является одной из основных задач вирусной метагеномики. С 2002 г. в пробах различного происхождения (морская и пресная вода, почва, термальные источники, насекомые, рыбы, растения, фекалии, пробы от животных и человека и т.д.) были открыты множество новых вирусов, принадлежащих более чем к 50 семействам [1, 4, 9, 10, 13–15, 17, 18, 20, 21].

Возможность идентифицировать «в одной пробирке» все вирусы, включая неизвестные, открывает новые перспективы в области медицинской вирусологии. В первую очередь это относится к быстрой расшифровке вспышек новых и вновь возвращающихся инфекций и мониторингу циркуляции вирусов в природных очагах (обследование переносчиков и позвоночных хозяев). В последние годы, используя метагеномный подход, были расшифрованы эпидемические вспышки и смертельные заболевания, связанные с неизвестными ранее вирусами. Среди них вирус Эбола (*Filoviridae*), ставший причиной вспышки геморрагической лихорадки в Уганде [19]. Был открыт новый буньявирус, вызвавший эпидемию лихорадочного заболевания с высокой смертностью в Китае [11]. G. Palacios и соавт. (2008) выявили новый аренавирус, ассоциированный с летальными случаями у реципиентов после трансплантации органов. Открыты новые косавирусы (*Picornaviridae*), связанные с острой диареей у детей [8], и др. Для множества заболеваний человека этиологические агенты остаются неизвестными, применение метагеномного подхода, возможно, позволит выявить их вирусную природу.

Полногеномное секвенирование помогает решить ещё одну важную проблему. Высокая производительность метода позволяет секвенировать практически все копии вирусного генома, содержащиеся в пробе, и определить наличие мутаций даже у небольшого числа вирионов. Определённые мутации могут изменять патогенные или антигенные свойства вируса, например изменяя его специфичность к клеточным рецепторам. Выявление таких мутаций в вирусной популяции позволит более точно прогнозировать развитие инфекции и скорректировать терапию. Другие мутации могут приводить к формированию устойчивости вируса к противовирусным препаратам, и их мониторинг необходим для проведения эффективной химиотерапии. Эта проблема особенно остро проявляется при таких инфекциях, как ВИЧ, грипп, герпес и др.

Пробоподготовка. При исследовании проб из окружающей среды (вода, почва, фекалии и т.д.) на первом этапе проводят гомогенизацию и осветление материала. После этого —

ультрафильтрация и концентрирование вирусов методом ультрацентрифугирования. При анализе биологических образцов (кровь, ткани органов, насекомые) пробоподготовка заключается в выделении из образца и очистке ДНК или РНК. Поскольку геном вирусов значительно меньше генома прокариот и эукариот, желательно использовать методы, позволяющие в процессе выделения избавляться от высокомолекулярной фракции ДНК. Это позволит снизить контаминацию пробы ДНК хозяина. Если анализируется РНК, необходимо провести реакцию обратной транскрипции с использованием рэндом-праймера для получения тотальной кДНК.

Генерация кластеров (клонов) и секвенирование. Разработано несколько платформ для полногеномного секвенирования, реализующих разные стратегии пробоподготовки и регистрирования сигнала реакции, но в их основе лежат общие принципы. На первом этапе единичные молекулы ДНК, предварительно фрагментированные до определённого размера, лигируются с адаптерами и закрепляются на твёрдой подложке. Далее проводится их клональная амплификация, в результате чего на поверхности чипа формируются физически обособленные островки (кластеры, клоны) амплифицированной ДНК, соответствующие индивидуальным молекулам анализируемой ДНК.

В платформе Illumina (Solexa) клональная амплификация и формирование кластеров проводятся на общей поверхности чипа методом «мостовой ПЦР» (bridge-PCR). В платформах 454 и SOLiD (Roche и Life Technologies соответственно) для клональной амплификации используются микросферы и метод эмульсионной ПЦР (emPCR), в результате чего формируется смесь микросфер, каждая из которых несет свой клон амплифицированной ДНК. Далее эти микросферы закрепляются в индивидуальных ячейках на чипе. Таким образом, формирование обособленных кластеров ДНК определяется расположением ячеек на чипе и их заполнением микросферами. Число кластеров (ячеек) на чипе в зависимости от производительности системы составляет от миллионов до нескольких миллиардов.

Далее проводится параллельное секвенирование каждого кластера (отсюда название «массовое параллельное секвенирование»). В результате для каждого кластера (ячейки) определяется соответствующая последовательность ДНК. Обычно длина прочтения невелика и составляет в среднем 36–250 п.н.о. Однако за счёт большого количества кластеров совокупная длина секвенированной ДНК составляет 40 млн–600 млрд п.н.о.

В разных платформах для секвенирования используются различные ферментативные реакции. В приборах фирмы Illumina секвенирование производится методом синтеза с использованием флуоресцентно-меченых дезоксинуклеотидов. В приборах на платформе 454 секвенирование также производится методом синтеза, но учёт реакции основан на детекции пирофосфата (пиросеквенирование). В приборе SOLiD реализован принцип секвенирования через реакцию лигирования флуоресцентно-меченых проб. В другом приборе того же производителя (Ion Torrent) учёт реакции производится через детекцию H^+, высвобождающихся во время реакции синтеза.

Анализ данных. Необработанные метагеномные данные представляют собой несколько миллионов коротких последовательностей ДНК (ридов — от англ. *read*), соответствующих отдельным кластерам. Обработка данных начинается со сборки ридов в более протяжённые последовательности ДНК. Этот процесс осуществляется с помощью специальных программ — ассемблеров (от англ. *assemble* — сборка) и требует высокопроизводительного компьютерного оборудования. В результате сборки формируются протяжённые консенсусные последовательности ДНК — контиги (от англ. *contiguous* — смежный, прилегающий), состоящие из множества перекрывающихся ридов. Дальнейший анализ связан с поиском в базах геномных данных гомологичных последовательностей среди уже известных вирусов. Основным инструментом является сервис BLAST (http://blast.ncbi.nlm.nih.gov), который, используя различные алгоритмы, проводит поиск гомологов в базе данных GenBank (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank).

Литература

1. *Adams I., Glover R., Monger W. et al.* Next-generation sequencing and metagenomic analysis: a universal diagnostic tool in plant virology // Mol. Plant. Pathol. — 2009. — № 10. — P. 537–545.
2. *Ansorge W.* Next-generation DNA sequencing techniques // Nature Biotechnol. — 2009. — V. 25. — P. 195–203.
3. *Bergh O., Borsheim K., Bratbak G. et al.* High abundance of viruses found in aquatic environment // Nature. — 1989. — V. 340. — P. 467–468.
4. *Bishop-Lilly K., Turell M., Willner K. et al.* Arbovirus detection in insect vectors by rapid, high-throughput pyrosequencing // PLoS Negl. Trop. Dis. — 2010. — V. 4. — P. e878.
5. *Breitbart M., Hewson I., Felts B. et al.* Metagenomic analyses of an uncultured viral community from human feces // J. Bacteriol. — 2003. — V. 185. — P. 6220–6223.
6. *Breitbart M., Salamon P., Andresen B. et al.* Genomic analysis of uncultured marine viral communities // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2002. — V. 99. — P. 14250–14255.
7. *Cann A., Fandrich S., Heaphy S.* Analysis of the virus population present in equine feces indicates the presence of hundreds of uncharacterized virus genomes // Virus Genes. — 2005. — V. 30. — P. 151–156.
8. *Holtz L., Finkbeiner S., Kirkwood C. et al.* Identification of novel picornavirus related to cosaviruses in child with acute diarrhea // J. Virol. — 2008. — № 5. — P. 159.
9. *Honkavuori K., Shivaprasad H., Briese T. et al.* Novel picornavirus in Turkey poults with hepatitis, California, USA // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — P. 480–487.
10. *Honkavuori K., Shivaprasad H., Williams B.* Novel borna virus in psittacine birds with proventricular dilatation disease // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — P. 1883–1886.
11. *Hu L., Liu L., Huang X. et al.* Metagenomic analysis of fever, thrombocytopenia and leukopenia syndrome (FTLS) in Henan Province, China: discovery of a new bunyavirus // PLoS Pathog. — 2011. — V. 7. — P. e1002369.
12. *Kreuze J., Perez A., Untiveros M. et al.* Complete viral genome sequence and discovery of novel viruses by deep sequencing of small RNAs: a generic method for diagnosis, discovery and sequencing of viruses // Virology. — 2009. — V. 388. — P. 1–7.
13. *Lauck M., Hyeroba D., Tumukunde A. et al.* Novel, divergent simian hemorrhagic fever viruses in a wild Ugandan red colobus monkey discovered using direct pyrosequencing // PLoS ONE. — 2011. — V. 6. — P. e19056.
14. *Li L., Victoria J., Wang C. et al.* Bat guano virome: predominance of dietary viruses from insects and plants plus novel mammalian viruses // J. Virol. — 2010. — V. 84. — P. 6955–6965.
15. *Ng T., Manire C., Borrowman K. et al.* Discovery of a novel single-stranded DNA virus from a sea turtle fibropapilloma by using viral metagenomics // J. Virol. — 2009. — V. 83. — P. 2500–2509.
16. *Palacios G., Druce J., Du L. et al.* A new arenavirus in a cluster of fatal transplant-associated diseases // New Engl. J. Med. — 2008. — V. 358. — P. 991–998.
17. *Schoenfeld T., Patterson M., Richardson P. et al.* Assembly of viral metagenomes from Yellowstone hot springs // Appl. Environ. Microbiol. — 2008. — V. 74. — P. 4164–4174.
18. *Shan T., Li L., Simmonds P. et al.* The fecal virome of pigs on a high-density farm // J. Virol. — 2011. — V. 85. — P. 11697–11708.
19. *Towner J., Sealy T., Khristova M. et al.* Newly discovered Ebola virus associated with hemorrhagic fever outbreak in Uganda // PLoS Pathog. — 2008. — № 4. — P. e100212.
20. *Victoria J., Kapoor A., Dupuis K. et al.* Rapid identification of known and new RNA viruses from animal tissues // PLoS Pathog. — 2008. — № 4. — P. e1000163.
21. *Zhang T., Breitbart M., Lee W. et al.* RNA viral community in human feces: prevalence of plant pathogenic viruses // PLoS Biol. — 2006. — № 4. — P. e3.

2.2.2.7. Моноклональные антитела (Куц А.А.)

Антитела (АТ), образующиеся в организме в ответ на вирусную инфекцию, имеют поликлональную природу, являясь продуктом многих клонов активированных В-клеток (плазмоцитов), каждая из которых синтезирует иммуноглобулины одной специфичности. В совокупности сывороточные (или мукозальные) АТ направлены к разным компонентам вируса и взаимодействуют со многими антигенными участками или эпитопами патогена. Эта закономерность лежит в основе классического метода приготовления АТ для клинического и диагностического применения путём повторных введений вирусных антигенов животным или отбора крови у лиц, переболевших теми или иными заболеваниями вирусной природы. Препараты на основе поликлональных антител выпускаются в настоящее время для профилактики и лечения ряда вирусных заболеваний. Следует отметить, что несмотря на обработки, которые используют на разных стадиях технологических процессов,

остаётся вероятность появления побочных эффектов и опасность осложнений от присутствия в сывороточных препаратах гормонов, других биологически активных веществ, аллергенов. К недостаткам можно отнести также вариабельность отдельных партий и риск передачи патогенов. К тому же применение поликлональных сывороточных АТ имеет ряд существенных ограничений из-за гетерогенности состава и полиспецифичности. Они непригодны для идентификации антигенных эпитопов, могут снижать специфичность диагностики из-за перекрёстных реакций и присутствия неспецифических компонентов. В связи с этим давно предпринимались попытки получения моноспецифических сывороток и моноклональных антител (МАТ) из фрагментов селезёнки. Однако работы в этом направлении не давали желаемого результата и потеряли актуальность после открытия Кёлера и Мильштейна (G. Köhler, C. Milstein, 1975), которым удалось получить «бессмертные» клетки — гибридомы, продуцирующие МАТ заранее заданной специфичности. Технология получения гибридом стала ярким достижением клеточной биоинженерии, МАТ нашли широкое применение в разных областях фундаментальной науки и практического здравоохранения. В 1984 г., уже через 9 лет после первой публикации, работа Кёлера и Мильштейна была отмечена Нобелевской премией по медицине.

Гибридомная технология получения МАТ включает несколько этапов [54].

1. *Выбор антигена.* Следует учитывать особенности каждого вида антигенов и то, для каких целей предполагается использовать МАТ. Так, цельные вирионы индуцируют АТ, направленные главным образом к конформационным детерминантам, которые не реагируют с денатурированными антигенами в Вестерн-блоте и некоторых других реакциях. Синтетические пептиды, особенно содержащие меньше 20 а.о., как правило, вызывают слабый иммунный ответ и требуют дополнительных средств для его усиления. Рекомбинантные белки часто содержат нежелательные высокоиммуногенные носители и, кроме того, имеют конформацию, отличную от натуральных белков.

2. *Иммунизация животного.* В большинстве случаев иммунизируют мышей (линии Balb/c), иногда — крыс или кроликов, в единичных случаях — овец, быков, лошадей. Большое значение имеет протокол иммунизации, от которого зависит аффинность, авидность и специфичность полученных МАТ.

3. *Гибридизация* (*слияние*) *спленоцитов* (реже — клеток лимфоузлов), полученных от гипериммунного животного, с генетически маркированными (мутантными) клетками миеломы, растущими в культуре *in vitro*. Для образования гибридных клеток, продуцирующих МАТ, необходимо использовать клетки миеломы, генетически совместимые с клетками селезёнки иммунизированных животных. Для мышей, крыс и кроликов такие линии культивируемых клеток получены из опухолей животных соответствующих видов. Для овец, быков и лошадей используют специально полученные гетерогибридомные клетки (мышиная миелома с клетками того же вида животного, которого иммунизировали).

4. *Отбор гибридных клеток.* После слияния клетки помещаются в селективные среды, препятствующие росту родительских миеломных клеток, для селекции гибридных клеток.

5. *Определение АТ* в культуральной среде от растущих гибридных клеток и *отбор культур*, продуцирующих АТ определённой (заранее заданной) специфичности. Метод отбора должен соответствовать требованиям, предъявляемым к МАТ. В зависимости от поставленных задач для этого применяют ИФА и МФА вне и/или внутри клеток-мишеней, ингибиторный анализ связывания МАТ.

6. *Клонирование положительных культур*. Методом предельных разведений выделение индивидуальных моноклонов, продуцирующих МАТ. Для стабилизации продукции рекомендуются повторные клонирования с анализом специфических МАТ.

7. *Размножение* гибридных клеток *in vitro*, получение массовых культур, *криоконсервация гибридом.*

8. *Культивирование гибридом in vivo* путём введения в брюшную полость животных, получение асцитных опухолей, содержащих МАТ

в высоких концентрациях. Разработаны альтернативные подходы для получения больших количеств МАТ *in vitro*. Альтернативные методы включают использование специальных «фабрик» и других систем, снабжённых компьютерным оборудованием для культивирования гибридом и обеспечивающих крупномасштабную наработку МАТ *in vitro*.

9. *Выделение и очистка МАТ*. В большинстве случаев используется аффинная хроматография.

10. *Изучение* физико-химических характеристик, биологических свойств и специфичности взаимодействия с вирусными антигенами для определения области использования МАТ в теоретических и прикладных исследованиях.

Этапы получения МАТ животного происхождения, перечисленные выше, используются в опытах с разными антигенами как инфекционной, так и неинфекционной природы.

В вирусологии исследования с применением МАТ направлены главным образом на решение следующих проблем: 1) раскрытие тонкой антигенной структуры вирусных белков и функций индивидуальных эпитопов; 2) создание высокочувствительных и специфичных методов и разработка тест-систем для диагностики вирусных инфекций; 3) получение эффективных терапевтических препаратов для лечения вирусных заболеваний.

Первые два направления исследований развиваются давно и дали новые результаты в понимании эволюции вирусов, относящихся к разным таксономическим группам, в определении молекулярных основ изменчивости, в выяснении механизмов защиты от вирусных инфекций и в диагностике заболеваний вирусной этиологии. В настоящее время бурно развивается третье направление.

Химерные, гуманизированные и человеческие МАТ. Для использования в терапевтических целях мышиные МАТ имеют два основных недостатка: они вызывают иммунный ответ на чужеродный белок в организме человека и неполностью обеспечивают эффекторные функции (активацию комплемента и связывание с Fc-рецептором для запуска клеточного ответа). Показано, что мышиные МАТ не индуцируют комплементзависимую цитотоксичность и АТ-зависимую клеточную цитотоксичность. В связи с этим были предприняты усилия заменить константные домены мышиных МАТ на человеческие, чтобы удалить наиболее иммуногенные части мышиных иммуноглобулинов. В результате были получены химерные АТ — рекомбинантные молекулы иммуноглобулинов, содержащие вариабельные V-домены мышиных антител и константные Fc-домены — человеческих [56]. Иммуногенность была значительно снижена, но осталась реакция на мышиные V-домены. Вскоре был сделан следующий шаг — получены гуманизированные антитела путём встраивания (трансплантации) в молекулу человеческого иммуноглобулина только CDR мышиных МАТ. В первой работе были заменены VH-домены [35]. Затем — все CDR VH и VL [61]. Активность полученных гуманизированных АТ вначале была низкой, но затем структура V-домена была генетически модифицирована, и активность рекомбинантных АТ стала сопоставима с исходными мышиными МАТ. На основе гуманизированных таким методом МАТ производится коммерческий препарат *alemtuzumab* для лечения В-клеточной хронической лимфоцитарной лейкемии. Разработана технология resurfacing, заключающаяся в переносе на человеческие иммуноглобулины CDR из мышиных МАТ, в которых мышиные поверхностные а.о. заменены на человеческие последовательности [62]. В отдельных случаях удалось идентифицировать и заменить конкретные SDR, которые составляют 20–33% всех остатков CDR и определяют специфичность связывания АТ с антигеном [28]. Для дальнейшего уменьшения или элиминации иммуногенности используют технологию «деиммунизации» гуманизированных МАТ, которая включает удаление В-клеточных эпитопов (путём замены SDR), а также идентификацию и удаление Т-клеточных эпитопов (путём внесения аминокислотных замен, предотвращающих распознавание Т-клетками).

Многие гуманизированные МАТ, предназначенные для лечения главным образом онкогенных заболеваний и иммунных расстройств, находятся на последних стадиях клинических

испытаний или уже получили разрешение на использование в качестве биофармацевтических препаратов.

Наряду с технологиями гуманизации мышиных, крысиных, реже — кроличьих и куриных МАТ — разрабатываются технологии получения полностью человеческих МАТ (чМАТ). Первые попытки получения чМАТ были предприняты путём иммортализации *in vitro* антигенспецифических В-лимфоцитов из периферической крови человека с помощью ВЭБ. Такой подход был использован для получения чМАТ против вируса гриппа А (H5N1) [68]. В то же время метод имеет ряд недостатков: в большинстве случаев иммортализованные В-клетки характеризуются низкой клонообразующей способностью, быстрой утратой продукции и пролиферативной активности. Гибридомная технология, которая включала слияние иммортализованных ВЭБ В-лимфоцитов человека с культивируемыми *in vitro* клетками миеломы человека, позволила получить первые гибридомы человек/человек, продуцирующие чМАТ [59]. Однако сложности в исполнении, низкая частота формирования гибридных клеток и нестабильность гибридом послужили причинами для редкого использования этого «классического» варианта гибридомной технологии. Новые возможности использования гибридомной технологии появились в связи с развитием методов гуманизации мышей. Иммунодефицитным мышам вводят гемопоэтические клетки человека, способные воспроизвести в мышах иммунную систему человека, затем их иммунизируют и сливают клетки селезёнки гипериммунной мыши, с клетками миеломы человека. В результате получают гибридомы (человек/человек), продуцирующие человеческие МАТ заданной специфичности [36].

Около 20 лет назад появились две новые технологии получения терапевтических АТ: применение фагового дисплея и использование трансгенных мышей (позже — трансгенных кроликов). Обе технологии позволяют получать антитела, полностью идентичные иммуноглобулинам человека. Разрабатывают и другие подходы для отбора человеческих антител *in vitro* — «рибосомный дисплей», «дрожжевой дисплей», которые не нашли пока широкого применения.

Фаговый дисплей является эффективным методом селекции АТ. Для представления фрагментов антител на поверхности фаговой частицы гены иммуноглобулинов встраивают чаще всего в минорный поверхностный белок pIII нелитических бактериофагов класса Ff. Используют один из двух способов: 1) заменяют собственный ген фага pIII гибридным геном (фьюжн), включающим последовательности, кодирующие белок pIII и фрагмент АТ; 2) конструируют плазмиды, содержащие ген фьюжн-белка (АТ/pIII), способные к автономной репликации и образованию фаговых частиц — фагмид. При втором способе для продукции АТ необходимо участие фага-помощника, содержащего гены, отсутствующие в плазмиде. Такая система теоретически позволяет создавать библиотеки до 10^{11} независимых клонов, содержащих разные последовательности антител [66]. При получении человеческих АТ, специфичных в отношении определённого антигена, используют так называемые single-pot-библиотеки, для создания которых амплифицируют V-гены из клеток иммунизированных доноров или переболевших людей. Отбор клонов, продуцирующих целевые АТ, проводят методом «пеннинга» (от англ. *panning*) с иммобилизованным антигеном, для чего используют твердофазный ИФА или другие методы (биочипы, проточная цитометрия). Положительные клоны размножают в бактериальных клетках. Для отбора специфичных фрагментов антител необходимо провести от 2 до 6 раундов пеннинга. После анализа специфичности и аффинности отобранные фрагменты АТ субклонируют для получения молекул иммуноглобулинов, содержащих как вариабельные (Fab-, Fv-), так и Fc-фрагменты.

Ещё одна стратегия получения МАТ человека состоит в использовании трансгенных мышей или животных других видов. Перенос генов иммуноглобулинов осуществляют: 1) путём микроинъекции ДНК в оплодотворенную яйцеклетку; 2) введением в эмбриональные стволовые клетки искусственных дрожжевых или искусственных человеческих хромосом. Уро-

вень экспрессии человеческих иммуноглобулинов в мышах был существенно повышен при использовании нокаутных мышей с выключенным локусом, ответственным за экспрессию эндогенных генов иммуноглобулинов [16]. Искусственные хромосомы с генами иммуноглобулинов человека вводят также в соматические клетки. Отбирают клетки, продуцирующие АТ, извлекают ядра и переносят в энуклеированные ооциты для получения трансгенных животных. Принципиально сходную технологию применили для получения трансгенных коров [46]. Вектор на основе НАС, содержащий локусы тяжёлых и лёгких цепей иммуноглобулина человека, авторы вводили в составе микроклеток в первичные эмбриональные фибробласты коровы путём слияния. Проводили отбор продуцирующих клонов и использовали их для получения плодов коровы, а затем — трансгенных телят, в сыворотках которых содержались антитела человека.

Главным преимуществом терапевтических моноклональных антител, полученных с применением современных достижений биотехнологии, является их высокая специфичность в отношении вирусных патогенов и отсутствие в связи с этим повреждений здоровых клеток и других побочных эффектов.

Пока только один препарат МАТ разрешён для лечения инфекционных заболеваний — Palivizumab (Synagis). Он представляет собой химерные МАТ, полученные на основе мышиных МАТ к белку F РСВ, и предназначен для профилактики и лечения РСВ-инфекции в популяциях высокого риска, таких как недоношенные новорождённые дети, дети с тяжёлыми врождёнными заболеваниями. В настоящее время получены гуманизированные и человеческие МАТ к вирусным антигенам, часть из которых проходит доклинические исследования, и некоторые из них находятся на заключительных этапах клинических испытаний [30].

Применение МАТ в исследованиях антигенной структуры вирусов. В настоящее время практически все исследования в области вирусологии в той или иной степени выполняются с применением МАТ. Приведём лишь некоторые (избранные) данные, полученные при изучении вирусов-возбудителей трёх актуальных заболеваний: гриппа, гепатита С, арбовирусных инфекций.

Вирусы гриппа А. Одно из наиболее интенсивно разрабатываемых направлений в фундаментальной вирусологии и практической медицине связано с изучением вирусов гриппа. Использование гибридомной технологии получения МАТ индуцировалось необходимостью выяснения молекулярных основ антигенного дрейфа, определения числа и конкретизации аминокислотных замен, раскрытия механизмов нейтрализации и протекции. Первая гибридома, продуцирующая МАТ против вируса гриппа А, была получена в 1977 г. [44], уже через 2 года после публикации Кёлера и Мильштейна. В центре внимания исследователей — поверхностный гликопротеин НА, индуцирующий нейтрализующие и протективные антитела. Использование МАТ в сочетании с генетическими, молекулярно-биологическими, физико-химическими и протеомными методами позволило картировать эпитопы и выделить 5 основных антигенных доменов на глобулярной части молекулы НА. Для НА (Н1) введены обозначения доменов Sa, Sb, Ca1, Ca2, Cb; для НА(Н3) — A, B, C, D, E. Недавно на стеблевой части молекулы с помощью чМАТ был обнаружен ещё один «субдомен» — F [19].

Большинство иммунодоминантных эпитопов картированы в антигенных доменах В и А, поэтому многие полученные МАТ направлены к этим участкам молекулы НА. Они, как правило, обладают относительно узкой специфичностью, реагируя с вирусами одного подтипа или одной генетической подгруппы вируса гриппа А. Интерес к таким МАТ определяется тем, что их использование позволяет следить за эволюцией вирусов гриппа; дифференцировать вирусы, относящиеся к разным генотипам и генетическим подгруппам (например, Цинхай-Сибирский генотип (см. гл. 2.2) от Уссурийского генотипа (см. пар. 2.3.2.1) высоковирулентного вируса гриппа А (Н5N1) птиц; низко- от высоковирулентных вирусов гриппа А (Н5) [5, 64, 52]; пандемические вирусы гриппа А (Н1N1) pdm09 от сезонных А (Н1N1) и А (Н3N2)) [41, 4, 63].

В защите от гриппа существенную роль играют секреторные IgA, обнаруживаемые в носоглотке — они служат первым барьером на пути вируса, распространяющегося воздушно-капельным путём. В 2008 г. впервые были получены МАТ класса А, реактивные в отношении НА высоковирулентного вируса гриппа А (H5N1) птиц, выделенного на территории России, — A/duck/Novosibirsk/56/2005. МАТ распознают линейный эпитоп на молекуле НА, обладают высокой вируснейтрализующей активностью и защищают мышей от летального заражения [6]. Установлено, что большинство эпитопов на глобулярной части молекулы НА индуцируют нейтрализующие и протективные МАТ, однако именно в этих иммунодоминантных эпитопах накапливаются мутации, которые вызывают антигенный дрейф и позволяют вирусу избегать иммунного ответа.

Анализ взаимодействия МАТ с вирусами гриппа А разных подтипов и типов НА позволил идентифицировать перекрестно-реагирующие МАТ. Обнаружение консервативных эпитопов, общих для широкого круга вирусов гриппа А, является приоритетной задачей, так как открывает перспективу создания «терапевтических» МАТ и эффективных «долгосрочных» вакцин на их основе. Первые гетероспецифические МАТ были мышиного происхождения, они нейтрализовали вирусы гриппа А (H1) и А (H2) [58]. В последние несколько лет были получены МАТ, главным образом человеческие, которые перекрестно реагировали с двумя (H1 и H5) [75] или с несколькими (H1, H2, H5, H6 и H9) подтипами НА вируса гриппа А [18]. Следует отметить, что среди гетероспецифических МАТ часть реагировала с эпитопами на глобулярной головке, тогда как другая часть — с более консервативными эпитопами на стеблевой части молекулы НА.

В 2011 г. был получен сенсационный результат: D. Corti и соавт. [19] удалось получить чМАТ, которые распознавали НА всех известных тогда 16 субтипов и нейтрализовали изоляты всех изученных вирусов гриппа А. Эпитопы, выявляемые гетероспецифическими МАТ, в большинстве случаев локализованы в стеблевой части молекулы НА, консервативны, картированы вблизи сайтов, участвующих в слиянии мембран, и подавляют фузогенную активность НА. Механизм нейтрализации инфекционной активности вируса гриппа А гетероспецифическими МАТ до конца не изучен, он отличен от того, который известен для МАТ к эпитопам на глобулярной части НА. Авторы полагают, что МАТ, взаимодействующие с обнаруженными эпитопами, могут препятствовать осуществлению процесса слияния вирусных и клеточных структур.

В связи с результатами последних лет исследователи ставят вопрос: почему, несмотря на консервативность НА в предпандемическом, пандемическом и сезонных вирусах гриппа А (H1) и присутствие нейтрализующих антител в крови к константным перекрестно-реагирующим эпитопам, эпидемия 2009 г. всё же произошла? Предполагают [24], что этот феномен может быть связан с более слабой иммуногенной способностью константных эпитопов, которые индуцируют значительно меньшее количество АТ-продуцирующих клеток по сравнению с вариабельными эпитопами. Возможно также, что предпандемические гетероспецифические АТ не выдерживают конкуренции со вновь образующимися АТ к изменённым иммунодоминантным эпитопам на глобулярной части «пандемического» НА (H1) за связывание с антигеном. Однако к результатам, подтверждающим или опровергающим эти предположения, предстоит ещё прийти. Вместе с тем полученные в последнее время данные открывают перспективы создания новых вакцин, содержащих константные последовательности вируса гриппа А как на глобулярной, так и на стеблевой частях молекулы . Кроме того, стало очевидным, что для решения проблемы необходимо разработать эффективные пути усиления иммуногенной активности эпитопов, локализованных в стеблевой части молекулы НА. Безусловным достижением является получение чМАТ с нейтрализующими и протективными свойствами, которые могут быть основой для разработки лечебных препаратов и «В-клеточных» вакцин.

Вирус гепатита С (HCV) — этиологический агент одного из чрезвычайно широко

распространённых заболеваний человека — гепатита С. При заражении HCV образуются антитела к структурным и неструктурным вирусным белкам. Используя в качестве антигенов рекомбинантные белки HCV, получены панели МАТ к структурным и неструктурным белкам этого вируса. Установлены иммунодоминантные эпитопы на белках репликативного комплекса вируса, содержащего неструктурные белки NS3, NS4, NS5, в которых обнаружены конформационно-зависимые и линейные эпитопы [12]. Показано, что значительная часть МАТ к неструктурным белкам реагирует с несколькими генотипами HCV и это позволяет изучать внутриклеточную экспрессию вирусных белков в клетках печени, в клетках других органов и тканей, в том числе в клетках периферической крови пациентов, инфицированных HCV как наиболее распространённых, так и более редких генотипов. Для изучения патогенеза гепатита С важно определять локализацию заражённых клеток в организме больного, оценивать их количество, накопление конкретных вирусных белков, выполняющих различные функции. С помощью панели из 22 МАТ были установлены особенности экспрессии белков HCV в печени при разных формах гепатита С. При хроническом гепатите С (ХГС) показана прямая зависимость между накоплением белка NS5A в печени, выработкой АТ к этому белку, увеличением гистологической активности и развитием фиброза, что позволяет рассматривать этот белок как один из маркёров повреждения печени [9]. На основе МАТ к структурному коровому белку HCV разработан методический подход, который позволяет обнаружить и исследовать разные популяции вирусных частиц в периферической крови больных гепатитом С: безоболочечные частицы Дейна, вирионы, иммунные комплексы [10]. Установлено, что присутствие корового белка в периферической крови прямо коррелирует с обнаружением вгРНК HCV, с гистологической и биохимической активностью, а соотношение разных популяций циркулирующих вирусных частиц характеризует определённые стадии заболевания. С помощью МАТ к неструктурным белкам и коровому белку HCV были выявлены новые прогностические критерии для оценки исхода острого гепатита С (ОГС) [11]. Результаты обследования пациентов с применением МАТ в сочетании с другими данными лабораторной диагностики дают более полную характеристику стадии и формы гепатита С, что необходимо для принятия решения о проведении терапии и мониторинга её эффективности.

Особое внимание в последнее время уделяется получению МАТ к белкам оболочки Е1 и Е2 HCV, которые участвуют в проникновении вируса в клетку-мишень, индуцируют нейтрализующие антитела. HCV высокоизменчив и характеризуется быстрым темпом образования квазивидов. Поверхностные белки наиболее вариабельны в составе вириона, в составе белка Е2 определён гипервариабельный район HVR1, который содержит иммуногенные эпитопы, индуцирующие нейтрализующие, но изолят-специфичные АТ, что позволяет вирусу избегать иммунного ответа. В связи с этим идентификация протективных эпитопов, консервативных в большинстве вирусных генотипов, представляет важнейшую задачу. Кроме того, роль этих белков в морфогенезе вируса изучена недостаточно, механизмы нейтрализации точно не установлены. Вместе с тем такие сведения необходимы для разработки лечебных препаратов и вакцин.

Исследования HCV-инфекции с применением МАТ получили дополнительный импульс в связи с разработкой новых модельных систем *in vitro* и *in vivo*. Одна из систем *in vitro* представляет образующиеся в клетках насекомых вирусоподобные частицы, которые структурно сходны с вирионами HCV. Другая модельная система — псевдовирусные частицы (HCVpp), которые формируются в клетках млекопитающих и содержат белки оболочки HCV на поверхности ретровирусных или лентивирусных коров. В 2005 г. разработана клеточная культура гепатоцитов — клетки гепатомы человека Huh7, в которой трансфекция полноразмерного репликона HCV приводила к стабильной репликации HCV и секреции инфекционных вирусных частиц. Первоначально она была получена только для HCV генотипа 2a [38], позже — и для других генотипов. Кроме того, были созданы

химерные конструкции, содержащие гипервариабельный регион HVR1 из HCV генотипа 1a в составе нуклеотидных последовательностей HCV генотипа 2a [73]. Эти модельные системы позволяют изучать оболочечные белки E1 и E2, образование комплекса E1–E2, сборку вирусных частиц и взаимодействие с клеточными рецепторами. В опытах *in vivo* используют иммунодефицитных химерных мышей на основе линии uPA-SCID, которым подсаживают клетки печени человека. Получены также трансгенные иммунокомпетентные гуманизированные мыши, экспрессирующие гены рецепторов для HCV — CD81 и оклудина [22].

Согласно модели третичной организации E2 HCV, предложенной T. Krey и соавт. (2010), белок E2 содержит три структурных домена: DI, DII, DIII. Детальную трёхмерную схему белка E2 с выделением антигенно значимых участков молекулы и три гипервариабельных районов (HVR1, HVR2 и IgVR) предложили недавно V.C. Edwards и соавт. (2012). Меньше известно о структурно-функциональной организации белка E1. Несколькими исследовательскими группами получены мышиные МАТ, крысиные МАТ и чМАТ к белкам E1 и E2. Конкурентный ИФА позволил сгруппировать МАТ в иммуногенные кластеры и выделить антигенные участки на белке E2. Количество и обозначения антигенных участков пока не согласовано между разными группами. Так, одни исследователи [23] выделяют три основных антигенных района, выявляемых МАТ. Первый из них представляет собой гипервариабельный район HVR1, содержащий иммунодоминантные быстро мутирующие эпитопы, индуцирующие изолят-специфические нейтрализующие АТ. Второй содержит HVR2 и находится в структурном домене DII. Третий обнаружен между доменами DI и DIII и включает интергенотипический вариабельный район IgVR. Более детальную антигенную структуру белка E2 предлагают другие исследователи [39]. Полученные авторами чМАТ локализовали эпитопы в антигенных кластерах, которые они называют *доменами*, не привязывая составляющие их аминокислотные последовательности к структурным доменам DI–DIII. Описаны 4 антигенных домена: A, B, C и недавно D. Домен A содержит эпитопы, связывающиеся с ненейтрализующими МАТ. Домены B и C включают иммунодоминантные, конформационные, частично перекрывающиеся эпитопы, реагирующие с МАТ, нейтрализующими широкий спектр генотипов HCV. Исследование МАТ, относящихся к домену B, показало, что среди них редко встречаются МАТ, которые способны полностью элиминировать вирус без образования эскейп-мутантов. Недавно с помощью новой панели чМАТ был выделен антигенный домен D, содержащий кластер эпитопов 418–446 а.о. Он включает линейный участок 434–446 а.о., индуцирующий ненейтрализующие АТ, и локализованный рядом участок 410–423 а.о., о котором известно, что он линейный, консервативный и нейтрализующий. В целом домен D высококонсервативен в HCV разных генотипов и субтипов, индуцирует перекрестную нейтрализацию, которая, как полагают, не приводит к образованию экспейп-мутантов. Полученные данные в совокупности чрезвычайно важны для разработки вакцин и создания фармацевтических средств для лечения гепатита C.

Один из высококонсервативных участков E2 включает последовательности 412–423 а.о., с которыми связываются нейтрализующие МАТ разного видового происхождения, причём мышиные МАТ AP33, крысиные МАТ 3/11 и чМАТ e137 блокируют взаимодействие E2 с рецептором CD81 [21]. Указанный участок выявлен в нескольких работах, его называют «главным консервативным нейтрализующим эпитопом» на гликопротеине E2, он содержит иммунодоминантные последовательности, индуцирующие не только нейтрализующие антитела, но и защищающие животных в модельных системах *in vivo* [43, 27].

Описаны консервативные антигенные детерминанты на белке E2, которые имеют сложную пространственную структуру. Так, МАТ AR3B распознаёт прерывистый конформационный эпитоп, включающий 396–424, 436–447 и 523–540 а.о. E2 HCV. Большая часть аминокислот в сайтах 396–424 а.о. и 523–540 а.о. экспонированы вблизи поверхности E2, тогда как сегмент 436–447 а.о. находится во «внут-

ренней, скрытой» области в третичной структуре молекулы E2 [49]. Не менее удивительные МАТ D32.10 были получены при иммунизации мышей частицами HCV из сывороток больных ХГС, находившихся на плазмаферезе. МАТ D32.10 реагировали с последовательностями 297–303 а.о. в белке E1, а также с последовательностями 480–494 и 613–621 а.о. в белке E2 [60, 57]. Авторы предполагают, что обнаруженные на E1E2 три антигенных района сближены на поверхности циркулирующих в сыворотках крови вирионах HCV, а также на инфицированных гепатоцитах *in vivo*.

Анализ механизма нейтрализации вирусной активности показывает, что в этом процессе участвуют различные вирусные и клеточные компоненты, роль и взаимодействие которых находятся в стадии активного изучения. Использование HCV-нейтрализующих E2-специфичных МАТ показало, что многие из них блокируют связывание E2 с клеточным рецептором CD81. Обобщение опубликованных данных по картированию эпитопов, к которым направлены МАТ, позволяет заключить, что в этом процессе могут участвовать аминокислотные последовательности, локализованные на участках 410–446, 523–540 и 611–617 а.о. E2 HCV. Эти и другие результаты подтверждают представление о том, что для проникновения вируса в чувствительные клетки необходимо взаимодействие белка E2 HCV с внеклеточной частью рецептора CD81. Однако одного этого рецептора недостаточно для проникновения HCV в клетку [33]. Ещё один клеточный рецептор, необходимый для вхождения вируса, — SR-BI, выполняет разнообразные функции, молекулярные основы которых во многом остаются «загадочными». В то же время изучение разных субпопуляций HCV позволило установить три функции этого рецептора [70]: 1) прикрепление частиц HCV к клеткам, которое осуществляется через аполипопротеины E и не зависит от E2; 2) обеспечение условий для доступа HCV, связанное с переносом липидов, также не зависит от взаимодействия E2 со скевенджер-рецептором BI; 3) связывание с гипервариабельным регионом HVR1 E2, которое приводит к усилению проникновения вируса в клетку. Данные о специфическом взаимодействии HCV с SR-BI были впервые получены в работе [67], в которой показано, что МАТ, направленные к HVR1 (396–407 а.о.), блокируют взаимодействие E2 с SR-BI. Такое же действие могут оказывать также МАТ к конформационно-зависимым эпитопам, локализованным в других регионах E2. В панели нейтрализующих МАТ идентифицированы 3 типа МАТ: 1) МАТ, блокирующие связывание только с SR-BI; 2) МАТ, взаимодействующие с SR-BI и уменьшающие связывание с CD81; 3) МАТ H77.16, подавляющие связывание E2 как с CD81, так и с SR-BI [65].

Для понимания сложного многостадийного процесса взаимодействия HCV с клеткой-мишенью (прикрепление, интернализация, слияние мембран) необходимы дальнейшие исследования. Пока не выявлены последовательности, которые участвуют в слиянии вирусной оболочки с внутриклеточной мембраной эндосомы. Первый результат в этом направлении недавно получен. Идентифицирован новый «сегмент» в оболочке HCV (705–715 а.о.), который локализуется в «стеблевой» части E2 и необходим для проникновения вириона HCV в клетки Huh7 [14]. Авторы полагают, что этот сегмент участвует в реорганизации гликопротеинового комплекса, которая происходит в процессе слияния вирусной и клеточной (эндосомальной) мембран.

Гликопротеины E1 и E2 HCV содержат 4 и 11 сайтов гликозилирования соответственно. Одно из направлений исследования HCV состоит в анализе гликанов на поверхности вирионов и их роли в HCV-инфекции. Сайты гликозилирования E1/E2 высококонсервативны, участвуют в фолдинге белков. Исследования на моделях вирионов HCV и HCVpp показали, что некоторые гликаны играют важную роль в сборке вирусных частиц [25]. Мутации в целом ряде сайтов гликозилирования (E1N1, E1N4, E2N8, E2N10, E2N11) резко снижают продукцию корового белка HCV, и некоторые из них значительно уменьшают инфекционность. Некоторые гликаны в E2 (E2N1, E2N2, E2N4, E2N6, E2N11) негативно влияют на чувствительность вирионов HCV к нейтрализации МАТ [32]. Эти

гликаны, по-видимому, ограничивают распознавание сайтов связывания CD81 нейтрализующими АТ, маскируют эпитопы и препятствуют элиминации HCV иммунной системой. По образному выражению исследователей, углеводы образуют «гликановый щит» на поверхности вириона, который помогает HCV избегать иммунного ответа [31].

Суммируя имеющуюся информацию, можно констатировать, что применение МАТ позволило получить новые данные о патогенезе HCV, об антигенной структуре вируса, о взаимодействии АТ с эпитопами HCV, о молекулярных и клеточных механизмах нейтрализации вирусной активности. Это является основой для разработки новых диагностических и лекарственных средств против гепатита С. Разработка чМАТ позволяет создавать так называемые «В-клеточные вакцины» для предотвращения HCV-инфекции. О том, что вакцины на основе чМАТ могут быть эффективным протективным средством, свидетельствуют данные о полной защите от HCV-инфекции, полученные недавно на модели гуманизированных мышей [53].

Арбовирусы — многочисленная группа вирусов, включающая в основном вирусы 8 семейств: *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Filoviridae*, *Arenaviridae*, *Reoviridae*, *Rabdoviridae*, *Paramyxoviridae*. Арбовирусы встречаются в разных регионах мира, поражают широкий круг хозяев, включая человека, и могут вызывать тяжёлые заболевания с летальным исходом. Диагностика, профилактика и лечение многих арбовирусных инфекций затруднены. Это объясняется многими причинами, среди которых важное место занимает недостаточная изученность механизмов взаимодействия вируса и хозяина на организменном, клеточном и молекулярном уровнях. Исследования с применением МАТ вносят существенный вклад в понимание обозначенных проблем.

ВКЭ (*Flaviviridae*, *Flavivirus*) давно является объектом изучения с помощью МАТ [47, 26]. На поверхности вириона расположены 180 мономеров белка Е, организованных в димеры, которые образуют сложную структуру [40]. Белок Е флавивирусов состоит из трёх структурных доменов (DI, DII, DIII) и отличается определённой гибкостью [76]. Упаковка белка оболочки на поверхности вириона, в рекомбинантных субвирусных частицах и в растворимой форме различается. Получены данные, показавшие, что указанные изменения фолдинга отражаются на антигенной структуре белка Е. Это следует иметь в виду при анализе данных, полученных с использованием разных форм белка Е. Белок Е — сильный иммуноген, индуцирующий нейтрализующие АТ. Несколько панелей МАТ были получены в разных лабораториях, которые позволили изучать антигенную и иммуногенную структуру белка Е. Установлено, что антигенные участки, взаимодействующие с нейтрализующими МАТ, локализованы во всех трёх доменах белка Е, содержат как индивидуальные эпитопы, так и кластеры эпитопов [40]. Некоторые МАТ, полученные авторами данной работы, проявляли необычную реактивность, указывающую на взаимодействие с аминокислотными последовательностями, относящимися сразу к трём структурным доменам белка Е ВКЭ. Предполагают, что эпитопы, к которым направлены такие МАТ, имеют конформационную природу, однако их локализация пока не определена.

Определение полных нуклеотидных последовательностей геномов 15 различных ВКЭ обнаружило значительные генетические различия между штаммами, достигающие 17,3%, но различия в аминокислотных последовательностях были меньше — 9% [8]. Использование МАТ показало, что не все замены влияют на антигенную структуру белка Е. Так, в недавно выделенном ВКЭ от пациента в России (штамм Glubinnoe/2004) были обнаружены 4 аминокислотные замены в белке Е по сравнению со штаммом 205 ВКЭ. В то же время 14 МАТ, полученных к штамму 205 ВКЭ, также эффективно распознавали эпитопы на белке Е вируса Glubinnoe/2004 [69]. С помощью набора МАТ к ВКЭ было показано, что адаптация к клещам и млекопитающим может вызывать значительные изменения в антигенной структуре гликопротеина Е, затрагивающие различные антигенные домены, включая нейтрализующие эпитопы [13]. Полагают, что эти изменения происходят на ранних стадиях взаимодействия

вириона с рецепторами на клеточной мембране. Изменения эпитопной структуры белка Е ранее наблюдали в ходе сравнительного исследования ВКЭ при длительном пассировании *in vivo* [3]. Обнаруженные изменения можно объяснить делециями и/или другими генетическими мутациями.

Для изучения взаимодействия вируса с клеткой использовали МАТ к разным доменам белка Е флавивирусов и к разным эпитопам внутри доменов. Это позволило установить, что в связывании с клеточными рецепторами участвуют эпитопы, выявляемые МАТ с широкой нейтрализующей активностью и расположенные главным образом в домене III белка Е [29]. В слиянии мембран участвуют эпитопы домена II, реагирующие с МАТ, специфичными в отношении петель слияния [17]. Недавно в результате иммунизации мышей вирусом денге 2 удалось получить новый клон МАТ с перекрестной нейтрализующей активностью и протективными свойствами против вирусов денге {1..4} и ВЗН [20]. МАТ распознавали эпитоп, содержащий высококонсервативные последовательности D98, R99 и W101 в петле слияния, и нейтрализовали инфекционную активность на стадиях, следующих за прикреплением вируса к клеточной мембране. Таким образом, МАТ, направленные к разным эпитопам белка Е флавивирусов, способны подавлять взаимодействие вирусных и клеточных структур как на стадии прикрепления, так и на стадии слияния мембран, и это позволяет более глубоко анализировать многостадийный процесс проникновения вируса в клетку-мишень и проявления инфекционной активности.

Установлено, что реактивность некоторых МАТ существенно зависит от четвертичной организации белка Е [40]. Значительные отличия в доступности вирионов, рекомбинантных субвирусных частиц и растворимых димеров для нейтрализующих МАТ указывают на необходимость стандартизации белков, входящих в состав вакцин против флавивирусов, по антигенным и иммуногенным показателям.

На основе МАТ к консервативным эпитопам белка Е были получены гуманизированные МАТ с нейтрализующей активностью и способностью защищать мышей от летальной инфекции вирусом денге 2 [51]. Столь же эффективные гуманизированные МАТ hE16 с высокой протективной активностью были получены также против ВЗН [55]. МАТ hE16 были экспрессированы в растениях табака *Nicotiana benthamiana*, успешно наработаны в больших количествах и в настоящее время проходят клинические испытания как терапевтический препарат [48]. Эти работы свидетельствуют о перспективности дальнейших разработок, направленных на создание лечебных и профилактических препаратов против арбовирусных заболеваний человека на основе человеческих МАТ.

Использование моноклональных антител в диагностике вирусных инфекций. Лабораторная диагностика вирусных заболеваний включает методы, которые позволяют обнаруживать в организме инфицированных лиц как прямые маркёры вирусов-возбудителей (геномные нуклеиновые кислоты и вирусные белки-антигены), так и показатели иммунного ответа организма (в основном противовирусные АТ). Сегодня одно из первых или первое место занимает ПЦР, в том числе ПЦР-РВ. Тем не менее одного этого метода часто бывает недостаточно для экстренной диагностики у постели больного, для заключения о форме и стадии заболевания. В таких случаях используются диагностические тесты и тест-системы, направленные на обнаружение вирусных антигенов на основе МАТ. Об актуальности этого диагностического направления свидетельствует тот факт, что наряду с уже сертифицированными моноклональными тест-системами ведутся разработки новых усовершенствованных методов и подходов на основе МАТ.

К сертифицированным моноклональным коммерческим тест-системам, широко используемым в разных странах мира, относятся тест-системы для диагностики ВИЧ-инфекции, HBV и HCV. Указанные тест-системы основаны на МАТ против p24 ВИЧ, HBsAg и корового белка HCV соответственно и предназначены для анализа антигенов в периферической крови инфицированных лиц. Во всех тест-системах используется сэндвич-вариант ИФА, при кото-

ром на дно лунок пластиковых панелей сорбируются первые «вылавливающие» противовирусные АТ, затем вносятся образцы сыворотки или плазмы крови и добавляются вторые — «детектирующие» АТ к вирусным антигенам, содержащие ту или иную метку (как правило, ферментную). Для детекции противовирусных IgM был разработан 4-слойный вариант ИФА, называемый MAC-ELISA. В современных тест-системах в качестве первого слоя на дно иммунологических планшетов сорбируют МАТ против μ-цепи молекулы иммуноглобулина, затем исследуемая сыворотка, вирусный антиген и в качестве четвёртого слоя — детектирующие АТ (МАТ, меченные пероксидазой). До недавнего времени применение МАК-ИФА ограничивало отсутствие достаточно стабильных по свойствам и воспроизводимых сывороток против вирусных инфекций, которые можно было использовать в качестве положительного контроля. Для устранения этого недостатка и усовершенствования MAC-ELISA при определении альфа-вирусных инфекций были гуманизированы перекрестно-реагирующие мышиные МАТ, и на основе химерных молекул IgM (мышь/человек) разработан моноклональный положительный контроль [71].

МАТ в МФА или ИФА *in situ* применяют для детекции вирусов в клетках больного. Быстрые тесты, выявляющие антигенемию, позволяют определять вирусные антигены непосредственно в клетках больного в течение 4–6 ч. Такой тест разработан и давно используется в практическом здравоохранении разных стран для обнаружения клеток крови, инфицированных ЦМВ, на основе МАТ к белку pp65 ЦМВ. Этот тест оказался информативным при анализе клеток крови больных гепатитом С [2]. Тест прост в исполнении, недорог, практически полностью коррелирует с ПЦР и характеризует острую фазу заболевания, используется также для мониторинга противовирусной терапии. Обнаружение вирусных белков в биопсийных или аутопсийных материалах на замороженных или парафиновых срезах, окрашенных МАТ, позволяет поставить или подтвердить диагноз, характеризовать локализацию инфицированных клеток и судить о стадии заболевания [9, 1].

МАТ используются для обнаружения инфекционной активности вирусов с помощью т.н. «быстрого культурального метода», который является модификацией классического культурального метода, — его применяют для выделения новых изолятов, к тому же позволяет получить результаты значительно быстрее (через 24–48 ч), не дожидаясь развития ЦПД. После внесения клинического материала от больного в чувствительную культуру клеток и сокультивирования клетки фиксируют и обрабатывают МАТ к определяемому вирусу. Выявление заражённых клеток культуры с помощью МФА или ИФА *in situ* означает присутствие в материалах от больного инфекционно активного вируса. Этот метод успешно применяется как в нашей стране [7], так и за рубежом в варианте *shell-vial* [15].

Таким образом, с помощью «классических» тестов на основе МАТ можно определить антигены вируса в жидкостях и тканях, индивидуальные вирусные белки в клетках разных органов, а также присутствие инфекционно активного вируса в организме обследуемых лиц. В настоящее время разработаны и отчасти внедрены в производство тест-системы, которые направлены на увеличение чувствительности обнаружения вирусов, на расширение спектра одновременно выявляемых вирусов, а также на развитие тестов для экспресс-диагностики.

Увеличение чувствительности достигается несколькими методами, в том числе за счёт использования МАТ, направленных к нескольким белкам вируса. В качестве примера можно привести данные о разработке «тройного сэндвич-варианта» ИФА на основе МАТ к белкам NP, M и NS1 вируса гриппа А [34]. Показано, что данный тест позволяет в 4 раза повысить чувствительность определения вирусов гриппа А (H1N1) и А (H3N2) по сравнению с использованием каждого из МАТ в отдельности и прямо обнаруживать вирусный антиген в материалах, содержащих клетки непосредственно от заражённых лиц.

Один из методов повышения чувствительности диагностики ВИЧ-инфекции описан в работе [78]. Сконструирован иммуносенсор на основе МАТ к p24 ВИЧ с использованием

золотых наночастиц, что позволило увеличить чувствительность диагностики ВИЧ-инфекции на два порядка по сравнению с ИФА.

Наблюдается тенденция создания тест-систем для дифференциальной диагностики разных этиологических агентов, вызывающих заболевания со сходной клинической картиной. На основе варианта «быстрого культурального метода» был разработан метод R-mix shell vial system, который позволяет определять с помощью МАТ одновременно 7 респираторных вирусов (РСВ, аденовирус, вирусы гриппа А и В, парагриппа {1..3} [50]. Тест проводят за 24–36 ч и рекомендуют расширить разработку и применение тестов, основанных на данном принципе, для одновременного определения вирусов других таксономических групп. Кроме того, был разработан метод ELISA-array для одновременного выявления 5 вирусов, вызывающих энцефалиты [37] на основе 7 МАТ к 5 вирусам (КЭ, ЯЭ, денге {2, 4}, ВЭЛ) вносили в отдельные лунки иммунологического планшета для последующего проведения сэндвич-ИФА. Метод прост, недорог и имеет высокий потенциал внедрения в клиническую практику.

Значительные усилия исследователей в настоящее время направлены на раннюю детекцию патологических агентов и создание методов и тестов для экспресс-диагностики. Одна из таких систем — мультиплексный иммунологический анализ на основе МАТ, который разработан и апробирован для быстрого и чувствительного определения, а также субтипирования вирусов гриппа А (H1), А (H3), А (H5) и В [72]. Определяли вирусы в мазках и смывах из носа и горла и сравнивали результаты с данными ОТ-ПЦР. Констатировали более высокую чувствительность разработанного теста по сравнению с другими системами раннего обнаружения вируса, однако считают, что для повышения качества тест-системы требуются дальнейшие исследования. Обнадёживающие результаты получены с помощью т.н. «иммуномагнитного» теста [77]. Использовали МАТ к НА вируса гриппа А (H9N2) птиц, которые наносили на магнитные наношарики. Материалы для исследования использовали без предобработки. Регистрацию реакции проводили высокочувствительным МФА. Авторы характеризуют метод как очень точный, специфичный, воспроизводимый и пригодный для раннего обнаружения вируса. Предложен вариант ранней диагностики ВИЧ-инфекции на основе технологии чипов. Различные субтипы ВИЧ идентифицировали с помощью МАТ против gp120, которые были иммобилизованы на поверхности чипа [74]. Для быстрой диагностики используют также хроматографические системы и бумажные носители разного состава. Определение вирусных белков в этом случае возможно даже в полевых условиях и в дальнейшем — в домашних. Следует отметить, что тесты для раннего обнаружения вирусов пока не достигли высокой чувствительности и надёжности, требуют доработки, но за ними будущее. В перспективе это позволило бы осуществить персонализацию медицины, снизить стоимость медицинского обслуживания, ускорить постановку диагноза и назначения адекватного лечения, чтобы предотвратить распространение инфекций и ускорить выздоровление.

Литература

1. *Адиева А.А., Нисевич Л.Л., Гаджиева З.С. и др.* Выявление прямых маркеров ВПГ и ЦМВ в аутопсийном материале плодов и умерших новорождённых // Дет. инф. — 2009. — Т. 8. — № 3. — С. 16–21.
2. *Вишневская Т.В., Масалова О.В., Альховский С.В. и др.* Выявление маркеров репликации вируса гепатита С в мононуклеарных клетках периферической крови больных хроническим гепатитом С // Мед. иммунол. — 2008. — Т. 10. — № 4–5. — С. 397–404.
3. *Карпова М.Р., Воробьёва М.С., Кущ А.А. и др.* Анализ стабильности некоторых свойств вируса клещевого энцефалита (штамм 205) при пассировании на мышах // Вопр. вирусол. — 1995. — Т. 40. — № 5. — С. 205–208.
4. *Климова Р.Р., Масалова О.В., Бурцева Е.И. и др.* Моноклональные антитела к пандемическому вирусу гриппа A/IIV-Moscow/01/2009 (H1N1) swl, обладающие вируснейтрализующей активностью // Вопр. вирусол. — 2011. — Т. 56. — № 3. — С. 15–20.
5. *Кущ А.А., Климова Р.Р., Масалова О.В. и др.* Получение и свойства моноклональных антител к высокопатогенному штамму вируса гриппа птиц А (H5N1), выделенного на территории Российской

Федерации // Вопр. вирусол. — 2008. — Т. 53. — № 5. — С. 9–14.
6. *Кущ А.А., Климова Р.Р., Масалова О.В. и др.* Штамм гибридных культивируемых клеток мыши Mus musculus — 6F3, продуцирующий моноклональное антитело, иммунореактивное с белком гемагглютинина высокопатогенного штамма virus A/duck/Novosibirsk/56/05 H5N1 // Патент на изобретение № 2385929 от 10.04.2010 // Бюл. «Изобретения. Полезные модели». — 2010. — № 10. — С. 1–8.
7. *Кущ А.А., Фёдорова Н.Е., Климова Р.Р. и др.* Быстрый культуральный метод диагностики герпесвирусных инфекций // Мет. рек. № 02.030–80. — М., 2008.
8. *Локтев В.Б., Терновой В.А., Нетесов С.В.* Молекулярно-генетическая характеристика вируса клещевого энцефалита // Вопр. вирусол. — 2007. — Т. 52. — № 5. — С. 10–16.
9. *Масалова О.В., Абдулмеджидова А.Г., Шкурко Т.В. и др.* Анализ белков вируса гепатита С в клетках печени больных хроническим гепатитом С // Вопр. вирусол. — 2003. — Т. 48. — № 1. — С. 9–14.
10. *Масалова О.В., Вишневская Т.В., Шкурко Т.В. и др.* Сравнительный анализ core-белка вируса гепатита С в образцах плазмы и сывороток крови HCV-инфицированных доноров крови и больных гепатитом С // Вопр. вирусол. — 2007. — Т. 52. — № 4. — С. 11–17.
11. *Масалова О.В., Речкина Е.А., Шкурко Т.В. и др.* Белки вируса гепатита С в клетках печени при остром гепатите С: связь с повреждением печени и исходом заболевания // Вопр. вирусол. — 2005. — Т. 50. — № 4. — С. 18–23.
12. *Речкина Е.А., Денисова Г.Ф., Масалова О.В. и др.* Картирование антигенных детерминант белков вируса гепатита С при помощи технологии фагового дисплея // Мол. биол. — 2006. — Т. 40. — № 2. — С. 357–368.
13. *Романова Л.Ю., Гмиль Л.В., Локтев В.Б. и др.* Изменения в антигенной структуре поверхностного гликопротеина Е вируса клещевого энцефалита при его адаптации к клещам и млекопитающим // Вопр. вирусол. — 2006. — Т. 51. — № 6. — С. 31–34.
14. *Albecka A., Montserret R., Krey T. et al.* Identification of new functional regions in hepatitis C virus envelope glycoprotein E2 // J. Virol. — 2011. — V. 85. — № 4. — P. 1777–1792.
15. *Alkhawaja S., Ismaeel A., Botta G. et al.* The prevalence of congenital and perinatal cytomegalovirus infections among newborns of seropositive mothers // J. Infect. Dev. Ctries. — 2012. — V. 14. — № 6. — P. 410–415.
16. *Bruggemann M.* Human monoclonal antibodies from translocus mice // In: Molecular biology of B-cells. — Amsterdam: Elsevier, 2004. — P. 547–561.
17. *Cherrier M.V., Kaufmann B., Nybakken G.E. et al.* Structural basis for the preferential recognition of immature flaviviruses by a fusion-loop antibody // EMBO J. — 2009. — V. 28. — P. 3269–3276.
18. *Corti D., Suguitan A.L.Jr., Pinna D. et al.* Heterosubtypic neutralizing antibodies are produced by individuals immunized with a seasonal influenza vaccine // J. Clin. Invest. — 2010. — V. 120. — № 5. — P. 1663–1673.
19. *Corti D., Voss J., Gamblin S.J. et al.* A neutralizing antibody selected from plasma cells that binds to group 1 and group 2 influenza A hemagglutinins // Science. — 2011. — V. 333. — № 6044. — P. 850–856.
20. *Deng Y.-Q., Dai J.-X., Ji G.-H. et al.* Broadly Flavivirus cross-neutralizing monoclonal antibody that recognizes a novel epitope within the fusion loop of E protein // PLoS One. — 2011. — V. 6. — № 1. — P. e16059.
21. *Dhillon S., Witteveldt J., Gatherer D.* Mutations within a conserved region of the hepatitis C virus E2 glycoprotein that influence virus-receptor interactions and sensitivity to neutralizing antibodies // J. Virol. — 2010. — V. 84. — № 11. — P. 5494–5507.
22. *Dorner M., Horwitz J.A., Robbins J.B. et al.* A genetically humanized mouse model for hepatitis C virus infection // Nature. — 2011. — V. 474. — № 7350. — P. 208–211.
23. *Edwards V.C., Tarr A.W., Abramowitz R.A. et al.* The role of neutralizing antibodies in hepatitis C virus infection // J. Gen. Virol. — 2012. — V. 93. — Pt. 1. — P. 1–19.
24. *Ellebedy A.H., Ahmed R.* Re-engaging cross-reactive memory B cells: the influenza puzzle // Front. Immunol. — 2012. — V. 3. — P. 53.
25. *Falkowska E., Kajumo F., Garcia E. et al.* Hepatitis c virus envelope glycoprotein e2 glycans modulate entry, CD81 binding and neutralization // J. Virol. — 2007. — V. 81. — P. 8072–8079.
26. *Gaidamovich S.Ya., Melnikova Ye.E., Gresíková M. et al.* Two kinds of monoclonal antibodies to tick-borne encephalitis virus // Acta Virol. — 1986. — V. 30. — № 3. — P. 206–212.
27. *Giang E., Dorner M., Prentoe J.C. et al.* Human broadly neutralizing antibodies to the envelope glycoprotein complex of hepatitis C virus // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2012. — V. 109. — № 16. — P. 6205–6210.
28. *Gonzales N.R., Padlan E.A., De Pascalis K.C. et al.* CDR-grafting of murine antibody using multiple human germline templates to minimize its immunogenicity // Mol. Immunol. — 2004. — V. 41. — P. 863–872.
29. *Gromowski G.D., Barrett N.D., Barrett A.D.* Characterization of dengue virus complex-specific neutralizing epitopes on envelope protein domain III of dengue 2 virus // J. Virol. — 2008. — V. 82. — № 17. — P. 8828–8837.

30. *Handbook* of Therapeutic Antibodies / Ed. S. Dubel. — Darmstadt: Wiley–Blackwell, 2010. — 1204 p.
31. *Helle F., Duverlie G., Dubuisson J. et al.* The hepatitis C virus glycan shield and evasion of the humoral immune response // Viruses. — 2011. — V. 3. — № 10. — P. 1909–1932.
32. *Helle F., Vieyres G., Elkrief L. et al.* Role of N-linked glycans in the functions of hepatitis C virus envelope proteins incorporated into infectious virions // J. Virol. — 2010. — V. 84. — № 22. — P. 11905–11915.
33. *Heo T.-H., Chang J.-H., Lee J.-W. et al.* Incomplete humoral immunity against hepatitis C virus is linked with distinct recognition of putative multiple receptors by E2 envelope glycoprotein // J. Immunol. — 2004. — V. 173. — P. 446–455.
34. *Jian-Umpunkul P., Thepthai C., Apiwat N. et al.* Improved sensitivity of influenza A antigen detection using a combined NP, M, and NS1 sandwich ELISA // J. Virol. Methods. — 2012. — V. 185. — № 1. — P. 24–31.
35. *Jones P.T., Dear P.H., Foote J. et al.* Replacing the complementarity-determining regions in a human antibody with those from a mouse // Nature. — 1986. — V. 321. — P. 522–525.
36. *Kametani Y., Shiina M., Katano I. et al.* Development of human-human hybridoma from anti-Her-2 peptide-producing B cells in immunized NOG mouse // Exp. Hematol. — 2006. — V. 34. — № 9. — P. 1240–1248.
37. *Kang X., Li Y., Fan L. et al.* Development of an ELISA-array for simultaneous detection of five encephalitis viruses // Virol. J. — 2012. — V. 27. — № 9. — P. 56.
38. *Kato T., Date T., Miyamoto M. et al.* Detection of anti-hepatitis C virus effects of interferon and ribavirin by a sensitive replicon system // J. Clin. Microbiol. — 2005. — V. 43. — № 11. — P. 5679–5684.
39. *Keck Z., Jinming X., Yong W. et al.* Human monoclonal antibodies to a novel cluster of conformational epitopes on HCV E2 with resistance to neutralization escape in a genotype 2a isolate // PLoS Pathog. — 2012. — V. 8. — № 4. — P. e1002653.
40. *Kiermayr S., Stiasny K., Heinz F.X.* Impact of quaternary organization on the antigenic Structure of the tick-borne encephalitis virus envelope glycoprotein E // J. Virol. — 2009. — V. 83. — № 17. — P. 8482–8491.
41. *Kim W.S., Lee G.C., Yoo J.H. et al.* Development and diagnostic application/evaluation of pandemic (H1N1) 2009 influenza virus-specific monoclonal antibodies // Microbiol. Immunol. — 2012. — V. 56. — № 6. — P. 372–377.
42. *Köhler G., Milstein C.* Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity // Nature. — 1975. — V. 256. — № 5517. — P. 495–497.
43. *Kong L., Giang E., Robbins J.B.* Structural basis of hepatitis C virus neutralization by broadly neutralizing antibody HCV1 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2012. — V. 109. — № 24. — P. 9499–9504.
44. *Koprowski H., Gerhard W., Croce C.M.* Production of antibodies against influenza virus by somatic cell hybrids between mouse myeloma and primed spleen cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1977. — V. 74. — № 7. — P. 2985–2988.
45. *Krey T., d'Alayer J., Kikuti C.M. et al.* The disulfide bonds in glycoprotein E2 of hepatitis C virus reveal the tertiary organization of the molecule // PLoS. Pathog. — 2010. — V. 6. — № 2. — P. e1000762.
46. *Kuroiwa Y., Kasinathan P., Choi Y.J. et al.* Cloned transchromosomic calves producing human immunoglobulin // Nat. Biotechnol. — 2002. — V. 20. — № 9. — P. 889–894.
47. *Kushch A.A., Novák M., Melnikova Ye.E. et al.* Preparation and characterization of hybridomas secreting monoclonal antibodies to tick-borne encephalitis virus // Acta Virol. — 1986. — V. 30. — № 3. — P. 199–205.
48. *Lai H., Engle M., Fuchs A. et al.* Monoclonal antibody produced in plants efficiently treats West Nile virus infection in mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2010. — V. 107. — № 6. — P. 2419–2424.
49. *Lapierre P., Troesch M., Alvarez F. et al.* Structural basis for broad neutralization of hepatitis C virus quasispecies // PLoS. One. — 2011. — V. 6. — № 10. — P. e26981.
50. *LaSala P.R., Bufton K.K., Ismail N. et al.* Prospective comparison of R-mix shell vial system with direct antigen tests and conventional cell culture for respiratory virus detection // J. Clin. Virol. — 2007. — V. 38. — № 3. — P. 210–216.
51. *Li P.C., Liao M.Y., Cheng P.C.* Development of a humanized antibody with high therapeutic potential against dengue virus type 2 // PLoS. Negl. Trop. Dis. — 2012. — V. 6. — № 5. — P. e1636.
52. *Masalova O.V., Klimova R.R., Chichev E.V. et al.* Development of monoclonal antibodies to highly pathogenic avian influenza H5N1 virus and their application to diagnostics, prophylaxis, and therapy // Acta Virologica. — 2011. — V. 55. — P. 3–14.
53. *Meuleman P., Catanese M.T., Verhoye L. et al.* A human monoclonal antibody targeting scavenger receptor class B type I precludes hepatitis C virus infection and viral spread in vitro and in vivo // Hepatology. — 2012. — V. 55. — № 2. — P. 364–372.
54. *Monoclonal* antibodies / Eds. P. Shepherd, C. Dean. — New York: Oxford University Press, 2000. — 479 p.
55. *Morrey J.D., Siddharthan V., Olsen A.L. et al.* Humanized monoclonal antibody against West Nile virus envelope protein administered after neuronal infection protects against lethal encephalitis in hamsters // J. Infect. Dis. — 2006. — Vol.194. — № 9. — P. 1300–1308.
56. *Morrison S.L., Johnson M.J., Herzenberg L.A. et al.* Chimeric human antibody molecules: mouse anti-

gen-binding domains with human constant region domains // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1984. — V. 81. — P. 6851–6855.
57. *Ndongo N., Selliah S., Berthillon P. et al.* Expression of E1E2 on hepatitis C RNA-containing particles released from primary cultured human hepatocytes derived from infected cirrhotic livers // Intervirology. — 2011. — V. 54. — № 1. — P. 1–9.
58. *Okuno Y., Isegawa Y., Sasao F. et al.* A common neutralizing epitope conserved between the hemagglutinins of influenza A virus H1 and H2 strains // J. Virol. — 1993. — V. 67. — № 5. — P. 2552–2558.
59. *Olsson L., Kaplan H.S.* Human-human hybridomas producing monoclonal antibodies of predefined antigenic specificity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1980. — V. 77. — № 9. — P. 5429–5431.
60. *Petit M.A., Jolivet-Reynaud C., Peronnet E. et al.* Mapping of a conformational epitope shared between E1 and E2 on the serum-derived human hepatitis C virus envelope // J. Biol. Chem. — 2003. — V. 278. — № 45. — P. 44385–44392.
61. *Riechmann L., Clark M., Waldmann H. et al.* Reshaping human antibodies for therapy // Nature. — 1988. — V. 332. — P. 323–327.
62. *Roguska M.A., Pedersen J.T., Henry A.H. et al.* A comparison of two murine monoclonal antibodies humanized by CDR-grafting and variable domain resurfacing // Protein Eng. — 1996. — V. 9. — P. 895–904.
63. *Rudneva I., Ignatieva A., Timofeeva T. et al.* Escape mutants of pandemic influenza A/H1N1 2009 virus: Variations in antigenic specificity and receptor affinity of the hemagglutinin // Virus Res. — 2012. — V. 166. — № 1–2. — P. 61–67.
64. *Rudneva I.A., Kushch A.A., Masalova O.V. et al.* Antigenic epitopes in the hemagglutinin of Qinghai-type influenza H5N1 virus // Viral Immunology. — 2010. — V. 23. — № 2. — P. 181–187.
65. *Sabo M.C., Luca V.C., Prentoe J. et al.* Neutralizing monoclonal antibodies against hepatitis C virus E2 protein bind discontinuous epitopes and inhibit infection at a postattachment step // J. Virol. — 2011. — V. 85. — № 14. — P. 7005–7019.
66. *Sblattero D., Bradbury A.* Exploiting recombination in single bacteria to make large phage antibody libraries // Nat. Biotech. — 2000. — V. 18. — P. 75–80.
67. *Scarselli E., Ansuini H., Cerino R. et al.* The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus // EMBO J. — 2002. — V. 21. — № 19. — P. 5017–5025.
68. *Simmons C.P., Bernasconi N.L., Suguitan A.L. et al.* Prophylactic and therapeutic efficacy of human monoclonal antibodies against H5N1 influenza // PLoS. Med. — 2007. — V. 4. — № 5. — P. e178.
69. *Ternovoi V.A., Protopopova E.V., Chausov E.V. et al.* Novel variant of tick-borne encephalitis virus, Russia // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 10. — P. 1574–1578.
70. *Thi V.L.D., Granier C., Zeisel M.B. et al.* Characterization of hepatitis C virus particle sub-populations reveals multiple usage of the scavenger receptor BI for entry steps // J. Biol. Chem. — 2012. — V. 287. — № 37. — P. 31242–31257.
71. *Thibodeaux B.A., Liss N.M., Panella A.N. et al.* Development of human-murine chimeric immunoglobulin M for use in the serological detection of human alphavirus antibodies // Clin. Vaccine Immunol. — 2011. — V. 18. — № 12. — P. 2181–2182.
72. *Van Doorn H.R., Kinh N.V., Tuan H.M. et al.* Clinical validation of a point-of-care multiplexed in vitro immunoassay using monoclonal antibodies (the MSD influenza test) in four hospitals in Vietnam // J. Clin. Microbiol. — 2012. — V. 50. — № 5. — P. 1621–1625.
73. *Vieyres G., Dubuisson J., Patel1 A.H.* Characterization of antibody-mediated neutralization directed against the hypervariable region 1 of hepatitis C virus E2 glycoprotein // J. Gen. Virol. — 2011. — V. 92. — P. 494–506.
74. *Wang S., Esfahani M., Gurkan U.A. et al.* Efficient on-chip isolation of HIV subtypes // Lab. Chip. — 2012. — V. 12. — № 8. — P. 1508–1515.
75. *Wrammert J., Koutsonanos D., Li G.M. et al.* Broadly cross-reactive antibodies dominate the human B-cell response against 2009 pandemic H1N1 influenza virus infection // J. Exp. Med. — 2011. — V. 208. — № 1. — P. 181–193.
76. *Zhang Y., Zhang W., Ogata S. et al.* Conformational changes of the flavivirus E glycoprotein // Structure. — 2004. — Vol. 12. — № 9. — P. 1607–1618.
77. *Zhao W., Zhang W.P., Zhang Z.L. et al.* Robust and highly sensitive fluorescence approach for point-of-care virus detection based on immunomagnetic separation // Anal. Chem. — 2012. — V. 84. — № 5. — P. 2358–2365.
78. *Zheng L., Jia L., Li B. et al.* A sandwich HIV p24 amperometric immunosensor based on a direct gold electroplating-modified electrode // Molecules. — 2012. — V. 17. — № 5. — P. 5988–6000.

2.2.2.8. Нанобиотехнологии (Урываев Л.В., Альховский С.В., Самохвалов Е.И., Иванова В.Т., Манькин А.А., Львов Д.К.)

Приставка «нано» (от лат. *nano* — карлик) используется для обозначения единицы длины, равной 10^{-9} м, и указывает на атомарно-молекулярный уровень получения новых знаний

в области наук о жизни и создания технологий живых систем [29].

Начало эры исследований по созданию нанобиотехнологий (в том числе на основе вирусов) означало качественно новый скачок в философии получения лекарственных препаратов, методов диагностики, новых вакцин, средств адресной доставки лекарств к поражённому органу или ткани, выяснению индивидуальной чувствительности организма к лекарственным препаратам и возможным токсическим соединениям в окружающей среде, созданию новых средств и методов исследования биосистем и средств защиты организма.

Наночастица — частица размером до 200 нм (в некоторых случаях эта величина возрастает до 200–1 000 нм): гомо- и гетероструктуры, состоящие из заранее рассчитанного числа атомов или молекул, взаимно ориентированных определённым образом [5]. Нанобиочастица — частица или структура, сформированная природой или методами молекулярной биотехнологии из определённого, заранее заданного числа молекул с известной характеристикой её составляющих: нуклеотидов, аминокислот, липидов, сахаров или их комбинации [академик РАМН А.И. Арчаков].

Единицы измерения: кластеры и наночастицы. Кластеры — это частицы из 30–500 атомов, наночастицы — 500–1 000 000 атомов. Стали активно использоваться кратные единицы измерения длины (1 нм = 10^{-9} м), массы (1 фг = 10^{-15} г), объёма (1 зл = 10^{-21} л), электростатической ёмкости (1 аФ = 10^{-18} Ф), электростатической энергии заряда (эВ). Исходя из того что 1 а.е.м. равен $1{,}66 \cdot 10^{-24}$ г и зная линейные размеры объекта, можно оценить массу и объём кластеров и наночастиц, содержащих разное число атомов.

Понятие «наномедицина» означает медицинское использование нанотехнологий, включающих создание наноматериалов на основе современных химических технологий и использовании природных нанобиоматериалов. В настоящее время для разработки адресной терапии интенсивно исследуются новые «наноинструменты»: дендримеры, липосомы, полимерсомы, мицеллы и вирусы [15, 16, 18, 30]. Для клинического применения уже используется (или находятся на стадии клинических испытаний) более 30 разных препаратов, например ПЭГ-липосомальный доксорубицин (Doxil/Caelix), ПЭГ-ИФН-α, конъюгированный с альбумином паклитаксел (Abraxan), связанные с наночастицами контрастирующие вещества для исследований с помощью методов магнитного резонанса, полилактатгликолевый комплекс для доставки лекарственных препаратов и, наконец, вакцины на основе вирусов — уже созданные [12, 19, 27, 36] или потенциальные кандидаты [7].

С позиций фармакокинетики, токсичности, иммуногенности и специфичности к определённым типам тканей и клеток каждый из системных подходов имеет свои достоинства и ограничения. Даже после получения обнадёживающих результатов *in vitro* требуется дополнительное время для подтверждения безвредности препарата в отношении токсикологии, биодоступности и биодеградации в организме. Наиболее оптимальными являются бионаноматериалы, которые более безопасны и перспективны.

Вирусы как объекты и инструменты нанобиотехнологии занимают особое место в современной наноиндустрии и инновационных разработках по следующим основным причинам.

1. Большую часть вирусов с любым типом строения (с разным типом симметрии нуклеокапсида и строения вириона) можно считать нанобиочастицами, которые состоят из нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК) и нескольких видов многократно повторяющихся белковых молекул, формирующих правильно упорядоченные структуры и даже кристаллы. У некоторых вирусов нуклеокапсид покрыт липидной оболочкой с встроенными в неё вирусными гликопротеинами, индуцирующими в заражённом организме вируснейтрализующие АТ. Размеры большинства вирусов человека, животных и растений обычно не превышают 200 нм и такие вирусы могут быть использованы для получения наноконтейнеров, магнитных наночастиц, наноэлектродов, нанопроводников и нанокристаллов с заранее заданными свойствами [7, 11, 16, 20, 26, 27]. Присущие вирусам механизмы самосборки вирионов стали новым принципиальным подходом для конструиро-

вания вирусоподобных частиц с полезными свойствами [11, 20].

2. Манипуляции с отдельными вирусными генами или регуляторными фрагментами вирусного генома в целях конструирования новых, несуществующих в природе вирусов можно отнести к нанобиотехнологиям. К таким технологиям медицинского назначения можно отнести исследования по созданию «химерных» вирусов на основе генетического материала вирусов бактерий и млекопитающих, вирусов растений и млекопитающих (человека), обладающих полезными свойствами (вакцинные препараты, компоненты диагностических тест-систем, лекарственные препараты адресной доставки). Сюда же нужно отнести и методы обратной генетики, основанные на манипуляциях с направленной реассортацией отдельных вирусных генов (например, получение вакцинных вариантов вируса гриппа А), а также «подсмотренные» у вирусов методы химического синтеза микронаноконтейнеров, основанных на взаимодействии биологических макромолекул. Метод химической мимикрии способа самосборки вирусных капсидов сегодня эффективно используется для создания наноконтейнеров объёмом порядка 1000 E^3 [21].

3. Нанотехнологические исследования в области вирусологии, основанные на сочетании новых наноматериалов и биотехнологических конструкций с использованием вирусных частиц или их компонентов, могут привести к созданию сверхминиатюрных и эффективных диагностических тест-систем, принципиально новых лекарственных препаратов, а также новых методов научного познания [26, 27]. К таким исследованиям можно отнести разработку новых методов индикации вирусов на основе биочипов, мультиплексного анализа генного и антигенного вирусного полиморфизма, а также методы анализа полиморфизма клеточных генов млекопитающих и человека для изучения молекулярных механизмов патогенеза вирусных инфекций.

Таким образом, использование уникальных свойств вирусов как нуклеопротеидных частиц, формирующихся путём самосборки биополимеров (нуклеиновой кислоты и белка), привело к созданию новой технологической платформы для решения задач в области медицины, фармацевтического производства, новых приемов исследования биологических систем, электроники и других направлений [1, 15, 32]. В основе новых технологий лежит возможность направленной химической или генетической модификации вирусной частицы, в результате чего она приобретает новые свойства. Так, например, инкапсулирование в вирусную частицу неорганических веществ (репортерных материалов) или металлов открывает новые возможности для создания неинвазивных методов ранней диагностики и лечения инфекционных и соматических заболеваний [25, 32].

Вирусы, тропные к определённым тканям человека, представляют собой идеально созданную природой основу в качестве векторов для избирательной доставки реагентов в клетки-мишени. С этой целью интенсивно исследуются представители вирусов разных семейств — вирусные наночастицы (ВНЧ) и лишенные генома вирусоподобные частицы. С помощью генетических, молекулярно-биологических и генно-инженерных методов ВНЧ и вирусоподобные частицы модифицируют и применяют в медицине в качестве носителей полезной информации (лекарственные препараты, создание новых вакцин). Для этого отбирают вирусы, которые репродуцируются в высоких титрах (до 10^6 частиц на клетку) в их естественных хозяевах, а для накопления вирусоподобных частиц наиболее удобны гетерологичные системы экспрессии. Среди современных векторов вирусной природы наиболее предпочтительны вирусы бактерий, растений и насекомых: 1) бактериофаги с икосаэдрическим типом строения капсида (P22, T7, MS2, Q-beta); 2) бактериофаги со спиральным типом симметрии (M13 в клетках *E. coli*) [6]; 3) вирусы растений с икосаэдрическим типом капсида (Brome mosaic virus (BMV), Cowpea cholorotic mottle virus (CCMV), Cowpea mosaic virus (CPMV), Hibiscus cholorotic ringspot virus (HCRSV), Red clover necrotic mottle virus (RCNMV), turnip yellow mosaic virus (TYMV); 4) вирусы растений со спиральным типом симметрии нуклеокапсида (Potato virus X (PVX), Tobacco mosaic virus (TMV)) [4, 8]; 5) бакуловирус Flock House virus (FHV), размножающийся в клетках насекомых [23].

Считается, что вирусы растений, не имеющие рецепторов связывания с клетками человека, наименее для него опасны. Все названные вирусы накапливаются в клетках основного хозяина в больших количествах (4–5 г вирусоспецифических белков на 1 кг массы растений) и могут быть использованы для создания ВНЧ и вирусоподобных частиц [1, 15, 23]. Вирусоподобные частицы получают из ВНЧ путём pH-индуцированного лизиса вирионов и последующего щелочного гидролиза освобождающейся из вирионов нуклеиновой кислоты или путём выделения индивидуальных белков вириона и последующей сборки уже модифицированных белков в вирусоподобные частицы [19].

В качестве векторов на основе вирусов позвоночных используют генно-модифицированные ослабленные варианты вируса, не способные вызывать патологию у человека, но сохраняющие свои иммуногенные свойства или адресного белка. Так, например, в настоящее время на основе простых и гибридных вирусных векторов (включая лентивирусы, вирусы сем. *Herpesviridae* (ВПГ, ВЭБ), ретровирусы, альфавирусы (SV, SFV), рекомбинантные аденоассоциированные вирусы, разрабатываются модели для доставки генов в ЦНС в целях регенерации повреждённых клеток [10]. Число публикаций об использовании вирусных векторных систем сегодня превышает несколько десятков тысяч. Ожидается, что генно-инженерная модификация вирусного генома, приводящая к экспрессии на поверхности вириона нескольких целевых антигенов, в скором времени приведёт к созданию эффективных полиэпитопных вакцин. Перспективным направлением нанобиотехнологий является использование вирусов в качестве «биореакторов», когда в вирусную частицу внедряют заранее заданное число молекул какого-либо фермента. Такие частицы могут быть использованы для изучения процессов биокатализа и адресной доставки «дефицитного» фермента в органы и ткани, что станет ещё одним средством терапии.

Основные направления исследований

1. *Биочипы* (см. пар. 2.2.2.3).

2. *Латексные диагностикумы на основе полиакролеиновых сфер*. В целях создания альтернативного методу ИФА способа выявления маркеров гепатита С были проведены исследования по разработке нового метода быстрого определения специфических АТ к HCV на основе агглютинации латексных частиц, сенсибилизированных очищенными рекомбинантными белками HCV. При конструировании экспериментальных диагностикумов для экспресс-определения АТ к HCV были выяснены оптимальные параметры компонентов тест-систем, условий получения сенсибилизированных антигеном микрочастиц и проведения реакции. Экспериментальным путём было установлено, что для использованных нами типов латексных суспензий (с альдегидным спейсером на поверхности частицы) и рекомбинантных вирусных антигенов HCV (области антигенных детерминант белка С нуклеокапсида — 118 а.о., ns3 — 267 а.о., ns4 — 86 а.о., и ns5) оптимальная концентрация вирусного антигена составляет 20 мкг/мл. Подобраны наиболее экономные условия проведения реакции латекс-агглютинации (объём испытуемой сыворотки — 5–10 мкл, общий объём реакционной смеси — 50 мкл, время проведения реакции — 2 ч). В этих условиях уровни выявляемых АТ достигают максимальных показателей, а расход вирусного антигена минимален, что обеспечивает экономичность такого тестирования.

Использование полученных рекомендуемым способом латексных диагностикумов позволяет количественно определить не только наличие специфических АТ в испытуемой сыворотке, но и выявлять уровни специфических АТ к индивидуальным вирусным белкам: белку С нуклеокапсида и неструктурным белкам вириона ns3 и ns4 HCV.

3. *Атомно-силовая микроскопия* позволяет оценить трёхмерное изображение клетки, получить такой важный элемент в исследовании, как количественные характеристики клеток: размер клетки, ядра, высоты различных участков поверхности клетки.

Принцип работы АСМ: микроскоп сканирует поверхность образца на расстоянии нескольких ангстрем (контактная АСМ) при помощи микроиглы, расположенной на упругой микропластинке — кантилевере. Между острием микроиглы и поверхностью образца возникает сила отталкивания, меняющаяся в соответствии

с рельефом поверхности, что вызывает деформацию кантилевера. Деформация кантилевера определяется оптическим методом. Лазерный луч, направленный на зеркальную поверхность с тыльной стороны кантилевера, отражается от неё и регистрируется фотодетектором. Детектор измеряет степень отклонения кантилевера по смещению отражённого от его поверхности лазерного луча. Перемещение образца производится прецизионными пьезодвигателями, которые управляются персональным компьютером. После завершения сканирования изображение в двухмерном (трёхмерном) виде выводится на экран компьютера. АСМ даёт возможность получить дополнительные характеристики объектов и параметры исследуемой поверхности (жёсткость, электропроводность и т.п.).

4. *Химерные вирусы растений.* Вирионы ВТМ (*Virgaviridae, Tobamovirus*) относятся к вирусам со спиральным типом симметрии (шаг спирали 2,3 нм), имеют вид полого цилиндра диаметром 18 нм и длиной 300–310 нм. Геном ВТМ представлен одной молекулой оцРНК$^+$ и состоит из 6395 н.о. Белковый чехол генома ВТМ сформирован единственным структурным белком — 2130 одинаковых субъединиц (имеющих сайты связывания с вгРНК), а транспорт вируса от клетки к клетке осуществляется с помощью неструктурного белка (ns protein, 28–31 кДа). Репродуцируясь, вирус накапливается в растениях в огромных количествах (до 5–10 г на 1 кг листьев), что позволяет использовать ВТМ в качестве эффективного вектора-носителя чужеродных антигенных детерминант, экспонированных на поверхности вирусных частиц [1].

Фрагменты гена НА вируса гриппа А были встроены в вектор на основе ВТМ, введены в клетку и получены химерные продуценты. Преимущество таких систем на основе вирусов растений — простота работы и высокий выход продукта — до 3–5 г на 1 кг свежих листьев [4].

5. *Обратная генетика* (см. пар. 2.2.2 и [4]).

6. *Новые наносорбенты.* В качестве сорбентов использованы углеродные материалы (углеродные нанотрубки, детонационные алмазы и шихта) и полимеры — полианилин в виде основания, солей, интерполимерных комплексов полианилина с полимерными кислотами, полианилиновые нанотрубки. Интерполимерные комплексы полианилина в зависимости от ионной силы раствора могут находиться в виде глобул либо стержней длиной 500–1500 нм. Кроме того, исследованы покрытые полианилиновой пленкой углеродные нанотрубки, наноалмазы и шихта [2, 3, 12, 13, 33]. Установлены высокие адсорбционные свойства этих оригинальных углеродных и полимерных нанообразований, обеспечивающих возможность их эффективного использования для создания систем обеззараживания воды от вредных примесей, токсических соединений и вирусов. Такие материалы и комплексы сорбировали вирусы гриппа А и В, а также белки невирусной природы.

Впервые показано, что пленки полианилина могут быть использованы для детектирования вирусов современным методом плазмонного резонанса, а также для приготовления подложки для белковых чипов. Установлено, что покрытие углеродных материалов полианилиновой пленкой увеличивает их сорбционную активность.

Антиретровирусный и противогерпетический эффект фуллевира — производного фуллерена C_{60} и полигидроаминомасляной кислоты — достоверно установлен в клинических исследованиях и при экспериментальном герпетическом энцефалите. Рассматривается перспектива использования фуллевира как одного из компонентов микробицидных мазей при ВИЧ-инфекции.

7. *ISCOM* — иммуностимулирующий комплекс, состоящий из антигена, холестерина, фосфолипидов и природных сапонинов. Продемонстрирована его более высокая эффективность (в 10 раз) по сравнению с вакцинами на основе обычных адъювантов.

Комплексные исследования с использованием нанобиотехнологий показали высокую перспективность теоретических разработок и необходимость их масштабирования для практических целей.

Литература

1. *Атабеков И.Г.* Применение вирусных структур в качестве инструментов нанотехнологий // Рос. нанотехнол. — 2007. — Т. 3. — Вып. 1–2.
2. *Иванова В.Т., Иванов В.Ф., Грибкова О.Л. и др.* Полианилин в качестве сорбентов для удаления вирусов, белков невирусной природы и в качестве

основы для иммуносорбентов // Патент на изобретение № RU 2372951. — 2009.
3. *Иванова В.Т., Иванова М.В., Бурцева Е.И. и др.* Взаимодействие вирусов гриппа А и В с сорбентами на основе наноалмазов // Вопр. вирусол. — 2012. — № 2. — С. 9–13.
4. *Комарова Т.В., Скулачев М.В., Зверева А.С. и др.* Новый вирусный вектор для эффективной продукции таргетных белков в растениях // Биохимия. — 2006. — Т. 71. — С. 846–850.
5. *Нанотехнологии* / Ред. Ю.Д. Третьяков. — М., 2008. — 368 с.
6. *Bar H., Yacobi I., Benhar I.* Killing cancer cells by targeted drug-carying phage nanomedicines // BMC Biotechnology. — 2008. — V. 8. — P. 37–51.
7. *Farrel D.* Resent advances from National Cancer Institute alliance for nanotechnology in cancer // ACS Nano. — 2010. — № 4. — P. 589–594.
8. *Frolova O.Y. Petrunia I.V., Komarova T.V. et al.* Trastuzumab-binding peptide display by Tobacco mosaic virus // Virology. — 2010. — V. 407. — № 1. — P. 7–13.
9. *Garnier A., Cote J., Nadeau I. et al.* Scale-up of the adenovirus expression system for the production of recombinant protein in human 293S cells // Cytotechnology. — V. 15. — P. 145–155.
10. *Geiss B.D., Shimokevitz L.H., Sackal C.I. et al.* Recombination-ready Sindbis replicon expression vectors for transgene expression // J. Virology. — V. 26. — № 4. — P. 112.
11. *Guo P.A., Lee T.J.* Viral nanomotors for packaging of dsDNA and dsRNA // Molecular Microbiology. — 2007. — V. 64. — № 4. — P. 886–903.
12. *Ivanov V.F., Ivanova V.T., Kurochkina Y.E. et al.* Virus sorbents on polyaniline interpolymer complexes, composites and their sorption properties // In: Proceedings of AIP Conference. — 2010. — 1255. — P. 46–48.
13. *Ivanova V.T., Ivanova M.V., Spitsyn B.V. et al.* Interaction of nanodiamonds materials with influenza viruses // In: IV Nanotechnology International Forum (Rusnanotech, 2011). — IOP Publishing Journal of Physics. Conference Series. — 2012. — P. 345.
14. *Ivanovska I.L., de Pablo P.J., Ibarra B.* Bacteriophage capsids: tough nanoshells with complex elastic properties Proc // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — V. 101. — № 20. — P. 7600–7605.
15. *Lu J.M., Wang X.W., Marin-Muller C.* Current advances in research and clinical applications of PLGA-based nanotechnology // Expert Rev. Mol. Diagn. — 2009. — V. 9. — № 4. — P. 325–341.
16. *Ma J., Nolte R., Cornellissen J.* Virus-based nano carriers for drug delivery // Advanced Drug Delivery Reviews. — 2012. — V. 64. — P. 811–825.
17. *Mao C., Solis D.Jr., Reiss B.D.* Virus-based tool kit for the directed synthesis of magnetic and semiconducting nanowires // Science. — 2006. — V. 303. — P. 213–217.
18. *Majoros I.J., Williams C.R., Baker J.* Current dendrimer applications in cancer diagnosis and therapy // Curr. Top. Med. Chem. — 2008. — V. 14. — № 8. — P. 1165–1179.
19. *Manchester M., Singh P.* Virus-based nanoparticles (VNP): platform technologies for diagnostic imaging // Adv. Drug Deliv. Rev. — 2006. — P. 1505–1522.
20. *Mueller A., Kadri A., Jeske H. et al.* In vitro assembly of Tobacco mosaic virus (BMV) coat protein variants derived from fission expression clones or plants // J. Virol. Methods. — 2010. — V. — 166. — P. 77–85.
21. *Nam K.T., Kim D.-W., Yoo P.J. et al.* Virus-enabled synthesis and assembly of nanovires for lithium ion battery electrodes // Science. — 2006. — V. 312. — P. 885–888.
22. *Olson F.J., Hu Y.H.E., Keinan E.* Chemical mimicry of viral capsid self-assembly. Proc // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2007. — V. 104. — P. 20731–20736.
23. *Peek L.J., Middaugh C.R., Bercland C.* Nanotechnology in vaccine delivery // Adv. Drug Deliv. Rev. — 2008. — V. 60. — P. 9915–928.
24. *Schneeman A., Young M.J.* Viral assembly using heterologous expression systems and cell extracts // Adv. Protein Chem. — 2003. — V. 64. — P. 1–36.
25. *Seop K.I., Choi Y.W., Kang Y. et al.* Improvement of virus safety of an antihemophilc factor IX by virus filtration process // J. Microbiol. Biotechnol. — 2008. — V. 18. — № 7. — P. 1317–1325.
26. *Souza G.R., Cristianson D.R., Slaguicini F.I.* Networks of gold nanoparticles and bacteriophage as biological sensors and cell-targeting agents // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2006. — V. 103. — P. 37–51.
27. *Steinmetz N.* Viral nanoparticles as platforms for next generation therapeutics and imaging devices // Nanomedicine. — 2010. — V. 5. — № 6. — P. 634–641.
28. *Vildis I., Shukla S., Steinmetz N.* Applications of viral nanoparticles in medicine // Cur. Opin. Biotech. — 2011. — V. 22. — P. 901–908.
29. *Villareal L.P.* Viruses and the evolution of life. — Washington DC: ASM Press, 2005. — P. 20036–2904.
30. *Virus* Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — 1327 p.
31. *Xing Y., Rao J.* Quantum dot bioconjugates for in vitro diagnostics and in vitro imaging // Cancer Biomark. — 2008. — № 4. — V. 6. — P. 307–319.
32. *Wagner V., Dullaart A., Bock A.K. et al.* The emerging nanomedicine landscape // Nat. Technology. — 2006. — V. 24. — P. 1211–1217.
33. *Willis B., Eubanks L.M., Wood M.R. et al.* Biologically templated organic polymers with nanoscale order // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2008. — V. 105. — № 5. — P. 1416–1419.

2.3 Вирусные инфекции человека

2.3.1. Вирусные инфекции желудочно-кишечного тракта (*Львов Д.К.*)

Вирусные инфекции ЖКТ по частоте не уступают респираторным инфекциям. Среди 11 млн смертей от гастроэнтерита у детей до 5-летнего возраста львиную долю составляют вирусные инфекции.

В США, например, ежегодно регистрируется свыше 100 млн острого гастроэнтерита с преобладанием вирусной этиологии [2, 3, 9, 11]. Основное значение имеют норовирусы, ротавирусы, астровирусы, саповирусы, аденовирусы [1, 3, 4, 7, 13, 14]. Рутинная клиническая диагностика идентифицирует около 7% патогенов. Внедрение ПЦР-диагностики увеличивает число этиологических диагнозов вдвое. Среди взрослых основную роль играют норовирусы, ежегодно вызывающие в США вспышки порядка 20 млн, среди которых около 5 млн связаны с пищевыми продуктами [2, 9, 10, 12, 15].

Среди детей, особенно до 5-летнего возраста, наибольшее значение имеют ротавирусы. Массовая вакцинация существенно снизила количество и тяжесть ротавирусных заболеваний [6, 11].

Велика роль в возникновении гастроэнтеритов вирусов сем. *Picornaviridae*, включающего 17 родов (см. пар. 1.2.2.3.4). Вирусы 8 родов — *Aphtovirus*, *Cardiovirus*, *Cosavirus*, *Enterovirus*, *Hepatovirus*, *Kobuvirus*, *Parechovirus*, *Salivirus* — являются этиологическими агентами заболеваний человека. Роль в инфекционной патологии человека вирусов из родов *Sapelovirus* и *Senecavirus* нуждается в дальнейшем изучении. В последнее время из различных природных источников (морские млекопитающие, индейки, дикие птицы) выделены новые пикорнавирусы [5, 8, 16].

Литература

1. *Drexler J.F., Baumgarte S., de Sauza L.K.* et al. Human Aichi virus shedding in high concentration in patients with acute diarrhea // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — P. 1544–1548.
2. *Finkbeiner S.R., Allred A.F., Tarr P.L. et al.* Metagenomic analysis of human diarrhea: viral detection and discovery // PLoS Pathog. — 2008. — № 4. — P. e1000011.
3. *Hall A., Rosenthal M., Gregoricus N. et al.* Incidence of acute gastroenteritis and role of Norovirus, Georgia, USA, 2004–2005 // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — P. 1381–1388.
4. *Holt L.R., Finkbeiner S.R., Kirkwood C.D. et al.* Identification of a novel Picornavirus related to Cosaviruses in a child with acute diarrhea // Virol. J. — 2008. — V. 5. — P. 159.
5. *Honkavuori K.S., Shivaprasad H.L., Briese T. et al.* Novel Picornavirus in turkey poults with hepatitis, California, USA // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 3. — P. 480–487.

6. *Jiang V., Jiang B.M., Tate J. et al.* Performance of Rotavirus vaccines in 73 developed and developing countries // Hum. Vaccin. — 2010. — V. 6. — P. 532–542.
7. *Kapoor A., Victoria J., Simmonds P. et al.* A highly prevalent and genetically diversified Picornaviridae genus in South Asia children // Proc. Natl. Acad. Sci., USA. — 2008. — V. 105. — P. 159.
8. *Kapoor A., Victoria J., Simmonds P. et al.* A highly divergent Picornavirus in a marine mammal // J. Virol. — 2008. — V. 82. — P. 311–320.
9. *Kosek M., Bern E., Guerranx R.L.* The global burden of diarrhea disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000 // Bull. WHO. — 2003. — V. 81. — P. 197–204.
10. *Maalouf H., Schaeffer J., Parnaudeau S. et al.* Strain dependent Norovirus bioaccumulation in oysters // Appl. Environ. Microbiol. — 2011. — V. 77. — P. 3189–3196.
11. *Monroe S.S.* Control and prevention of viral gastroenteritis // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 8. — P. 1347–1348.
12. *Novak P., Topping J.R., Fotheringham V. et al.* Measurement of the virolysis of human GII.4 Norovirus in response to disinfectants and sanitisers // J. Viral Methods. — 2011. — V. 174. — P. 7–11.
13. *Rougemont A., Ruvoen-Clouet N., Simon B. et al.* Qualitative and quantitative analysis of the binding of GII.4 Norovirus variants into human blood group antigens // J. Virol. — 2011. — V. 85. — P. 4057–4070.
14. *Scallan E., Hoekstra R.M., Angulo F.J. et al.* Foodborne illness acquired in the United States — major pathogens // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — P. 7–15.
15. *Vega E., Barclay L., Gregoricus N. et al.* Novel surveillance network (Calic.Net) for Norovirus gastroenteritis outbreaks, United States // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — P. 1389–1395.
16. *Woo P.C., Lau S.K., Huang Y. et al.* Comparative analysis of six genome sequences of three novel Picornaviruses, Turdiviruses 1, 2 and 3, in dead wild birds and proposal of two novel genera Orthoturdivirus and Paraturdivirus, in Picornaviridae // J. Gen. Virol. — 2010. — V. 10. — P. 2433–2448.

2.3.1.1. Полиомиелит (см. пар. 1.2.2.3.4) (*Злобин В.И., Львов Д.К.*)

Вирус полиомиелита в настоящее время рассматривается в качестве варианта энтеровируса человека С (HEV-C — human enterovirus C), относящегося к сем. *Picornaviridae* роду *Enterovirus*.

Полиомиелит (детский паралич) — острое вирусное заболевание с поражением ЦНС, главным образом серого вещества спинного мозга. Возбудителем болезни является вирус полиомиелита (полиовирус). Известно три серотипа вируса полиомиелита, обладающие выраженными антигенными различиями и не дающие иммунологических перекрёстов [9].

О полиомиелите знали с глубокой древности, о чём свидетельствует настенное изображение египетского жреца с характерным остаточным параличом в виде «конской стопы» (рис. 2.3.1). Детальное описание болезни дали Я. Гейне и К. Медин во второй половине XIX в. Вирусную этиологию полиомиелита впервые установили К. Ландштейнер и Г. Поппер в 1909 г.

Полиомиелит — типичный антропоноз, в естественных условиях этой инфекцией заболевает только человек. Паралич при полиомиелите является сравнительно редким событием, возникающим, по разным оценкам, в одном случае из десятков или сотен. Заражаются дети, значительно реже — взрослые. Источником инфекции служит больной человек или вирусоноситель. Механизм передачи возбудителя в разное

Рис. 2.3.1. Ростовой портрет привратника в храме Изиды (Мемфис, Египет; XIV–XV вв. до н.э.)

время был предметом дискуссий, но сейчас не вызывает сомнений фекально-оральный путь, хотя не исключается и воздушно-капельный. После заражения полиовирус обнаруживается в носоглотке через 36 ч и сохраняется в течение 1 нед., в испражнениях — появляется через 72 ч и выделяется до 3–6 нед. Вирус обладает высокой контагиозностью, поэтому широкое его распространение может происходить независимо от уровня санитарного благоустройства, подтверждением чему служат крупные вспышки полиомиелита в первой половине XX в. в США и некоторых европейских странах. Диссеминация вируса в человеческой популяции осуществляется преимущественно контактно-бытовым путём. Некоторые исследователи отмечают значение мух как механических переносчиков инфекции. Для полиомиелита характерна сезонность: в странах умеренного климата — летне-осенняя, в тропиках — в период дождей. Заболевания с тяжёлыми исходами (до 10% летальности и до 50% остаточных параличей) зарегистрированы практически во всех странах мира. В бывшем СССР, включая Российскую Федерацию, заболеваемость полиомиелитом приобрела эпидемический характер в 1950-х годах и достигла в 1958 г. показателя 10,66‰ [13].

В середине 1950-х годов в США Дж. Солк разработал вакцину, состоящую из инактивированных вирусов трёх серотипов, затем А. Сэбин предложил живую оральную вакцину из аттенуированных им штаммов. Для разработки отечественной вакцины М.П. Чумаков и А.А. Смородинцев использовали штаммы, предоставленные А. Сэбином. Широкая апробация препарата в 1958–1960 гг. показала его высокую эффективность и безопасность. В бывшем СССР впервые в мире в кратчайшие сроки организовали крупносерийное производство данной вакцины и начиная с 1959 г. приступили к массовой иммунизации населения. Уже в 1960 г. вакцинация проводилась в масштабах всей страны, прививками были охвачены 77 млн чел., или около 92% наиболее восприимчивого к полиомиелиту контингента [4, 14]. К 1962 г. заболеваемость полиомиелитом в бывшем СССР была многократно снижена и сведена к спорадическому уровню (0,76‰). Так, в 1965 г. она уже составляла 0,13‰, а в 1968 г. — 0,05‰ [2]. Живую полиомиелитную вакцину стали применять в большинстве стран мира, однако некоторые, в том числе скандинавские, страны использовали только инактивированную вакцину.

Входными воротами инфекции являются слизистые оболочки носоглотки и кишечника. Вирус размножается в лимфоидных образованиях кишечника и носоглотки. В основном возбудитель болезни не проникает за пределы кишечника и развивает субклинические формы инфекции. В редких случаях вирус выходит в кровь, вызывая виремию, преодолевает гематоэнцефалический барьер и поражает нервные клетки. Наиболее выраженные поражения в виде некроза и гибели возникают в нервных клетках передних рогов спинного мозга. В меньшей степени подвержены патологическим изменениям клетки ядер двигательных черепных нервов, ствола, задних рогов спинного мозга. Следствием гибели нейронов являются параличи и парезы, развитие мышечных атрофий.

Инкубационный период при полиомиелите варьирует от 2 до 35 сут, обычно 7–14 сут. Клинически различают непаралитическую и паралитическую формы болезни [6, 7, 12]. Непаралитическая форма протекает в виде т.н. *малой болезни*, для которой характерны кратковременные лихорадка, катаральные и диспептические явления, а также серозный менингит. Эту форму, которую именуют также *абортивным полиомиелитом*, трудно дифференцировать от лёгких форм других вирусных инфекций. Паралитическая форма проявляется острым началом с резким подъёмом температуры тела до 40 °С, недомоганием, головной болью, фарингитом, ринитом, желудочно-кишечными расстройствами. После двухдневного периода апирексии температура вновь поднимается до высоких цифр, затем возникают боль в спине и конечностях, гиперестезия, ригидность затылочных мышц, снижение сухожильных рефлексов, одно- и двусторонние вялые параличи конечностей, спины, шеи, диафрагмы, бульбарные параличи. Возможно развитие дыхательной не-

достаточности, которая чаще всего становится причиной летальных исходов. Восстановительный период длительный, до 3 лет. Остаточные явления выражаются в виде параличей, атрофии мышц, деформации конечностей.

Дифференциальную диагностику проводят с поперечным миелитом, синдромом Гийена—Барре, травматическими невритами, энцефалитами, серозными менингитами, паралитическими заболеваниями, вызванными неполиомиелитными энтеровирусами. Отличительными признаками полиомиелита служат асимметричность вялых параличей, быстрое их развитие, резидуальные явления спустя 60 сут от начала болезни [7]. Лечение симптоматическое, в препаралитической стадии показано введение иммуноглобулина, в восстановительной стадии — массаж, физиопроцедуры, лечебная физкультура.

Лабораторная диагностика основана на выявлении полиовируса в пробах стула, носоглоточных смывов, крови, СМЖ и АТ к вирусу в парных сыворотках крови. Для выделения вируса применяются различные виды клеточных культур — как первичных (клетки почек обезьян, фибробласты эмбриона человека), так и перевиваемых (HeLa, Hep-2, МК-2, 6619). Определение АТ к вирусу полиомиелита осуществляется с помощью РН, РСК, РПА, РНГА. В условиях реализации программы глобальной ликвидации полиомиелита и отсутствия циркуляции диких вирусов полиомиелита лабораторные исследования проводятся только в соответствии с рекомендациями ВОЗ и в лабораториях национальной сети по полиомиелиту, сертифицированной ВОЗ. В частности, используют одновременно две лини клеток — мышиные L-клетки L20B, которым с помощью генно-инженерных методов придана способность экспрессировать рецептор полиовируса, и клетки RD, полученные из рабдомиосаркомы человека. Идентификацию вирусов проводят посредством РН с помощью аттестованных ВОЗ образцов иммунной сыворотки к трем типам полиовируса [9]. Для выявления случаев вакциноассоциированного полиомиелита (ВАП) необходима внутритиповая дифференциация вируса на основе ИФА с адсорбированными на твёрдой фазе перекрёстно реагирующими поликлональными антисыворотками, ОТ-ПЦР с парами праймеров, специфичных к вакцинным штаммам Сэбина, и метода молекулярной гибридизации [9].

В мае 1988 г. на Сорок первой Всемирной ассамблее здравоохранения перед ВОЗ была поставлена цель добиться глобальной ликвидации полиомиелита к 2000 г. Цель следовало считать достигнутой при отсутствии во всех частях земного шара клинически выраженных случаев полиомиелита, вызванных дикими вирусами, и повсеместном прекращении их циркуляции. Основными положениями стратегии глобальной ликвидации полиомиелита явились: 1) достижение высокого уровня национальной ответственности для мобилизации квалифицированного персонала и материальных ресурсов; 2) прерывание передачи дикого вируса с помощью высокого охвата иммунизацией тремя и более дозами оральной полимиелитной вакцины (ОПВ), проведения национальных дней иммунизации, осуществления «подчищающей» иммунизации при сохранении локального распространения полиовируса; 3) внедрение эпиднадзора за полиомиелитом и острыми вялыми параличами различной этиологии, включающего выявление и тщательное расследование каждого подозрительного случая, выделение вируса и его внутритиповую дифференциацию, экстренную иммунизацию при возникновении вспышек [7].

В качестве вакцинного препарата избрана ОПВ из аттенуированных штаммов Сэбина, обладающая рядом необходимых качеств: технологические возможности крупномасштабного производства, низкая стоимость, лёгкость аппликации (*per os*), способность при вакцинации вырабатывать наряду с гуморальным местный иммунитет тканей пищеварительного тракта. Последнее обстоятельство особенно важно, так как оно препятствует приживлению в кишечнике диких вирусов и ведёт к их элиминации в человеческой популяции. Ещё одним достоинством ОПВ, как показала практика, является возможность её успешного использования для подавления крупных вспышек, вызванных дикими полиовирусами.

Усилия по реализации программы на международном и национальном уровне обеспечили впечатляющие достижения, выразившиеся в сокращении за период 1988– 2002 гг. случаев заболевания с 350 тыс. до 1918, а числа эндемичных стран — с 125 до 7. К концу 2002 г. более 180 стран и территорий декларировали отсутствие передачи полиовируса, три крупных региона ВОЗ — американский, западнотихоокеанский и европейский — провозглашены глобальной комиссией по сертификации ликвидации полиомиелита свободными от этой инфекции [9, 11]. В России последняя вспышка полиомиелита, вызванная диким полиовирусом, зарегистрирована в 1995 г., и с 1996 г. дикий вирус в её пределах не обнаруживали [5, 25]. В 2002 г. Российская Федерация обрела статус страны, свободной от полиомиелита [11, 16, 25]. В 2007–2008 гг. случаи полиомиелита выявлены в Чеченской Республике. В 2010 г. в Республике Таджикистан в результате прекращения вакцинации возникла крупная вспышка полиомиелита, вызванная завозом дикого вируса из Индии. Наряду с диким вирусом были изолированы производные оральной полиовакцины типа 1 [15]. Молекулярно-генетическое изучение изолятов показало, что один из них сохраняет свойства вакцинного вируса, но менее эффективно размножается в культуре пермиссивных клеток [15]. В 2010 г. в Российской Федерации единичные случаи были выявлены в ряде регионов [2].

Однако завершить программу глобальной ликвидации полиомиелита в соответствии с планами ВОЗ к 2000 г., как и к 2005 г., не удалось. Усугубились сложности в достижении высокого охвата вакцинацией в некоторых эндемичных по полиомиелиту странах, охваченных внутренними гражданскими и военными конфликтами. В больших масштабах возникла проблема заноса дикого полиовируса из стран, остававшихся эндемичными, в страны, где циркуляция вируса была подавлена и новые случаи заболеваний не регистрировались. Это привело к крупным вспышкам полиомиелита в Индонезии, Кении, Эфиопии и ряде других стран, что, по-видимому, стало возможным из-за огрехов в проведении плановой иммунизации и надзоре за острыми вялыми параличами. В 2005 г. число стран, в которых имели место клинические случаи полиомиелита, вновь увеличилось и достигло 16.

На фоне успехов в ликвидации полиомиелита, вызванного дикими вирусами, в регионах, свободных от полиомиелита, выросло значение случаев ВАП. Оказалось, что известная ранее способность аттенуированных штаммов реверсировать к вирулентным в процессе размножения в организме вакцинированных лиц, и особенно в ходе пассажей на людях, может достигать степени, когда они являются причиной не только отдельных случаев заболеваний, но и эпидемических вспышек. В 2000 г. на Гаити и в Доминиканской Республике зарегистрирована вспышка полиомиелита с двумя летальными исходами, вызванная высоковирулентным вирусом 1-го типа вакцинного происхождения. С помощью молекулярно-генетических исследований было установлено, что данный вирус в течение 2 лет циркулировал среди населения с низкой иммунной прослойкой [17, 18, 19]. Сравнительно небольшое число случаев ВАП, ежегодно возникающих на фоне массовой вакцинации ОПВ, нуждается в изучении и предупреждении. В Российской Федерации ежегодно выявляется до 15 случаев ВАП [5]. В период 1998–2011 гг. в 52 субъектах Российской Федерации выявлено 118 случаев ассоциированного с вакциной полиомиелита, из них 16,8% — ВАП. В 84% осложнения возникли после введения первой дозы вакцины [8, 22, 23]. После введения в 2008 г. в Национальный календарь профилактических прививок инактивированной полиомиелитной вакцины для первичной иммунизации в 2009–2011 гг. были выявлены не только случаи ВАП, но и ситуации, развитие которых часто связывают с иммунодефицитными состояниями. Для профилактики таких реакций предлагается комплексный подход к вакцинации, заключающийся в назначении первой (или первой и второй) прививки инактивированной полиомиелитной вакциной, а затем — в переходе на ОПВ [3, 23].

В свете данных о потенциальной способности вакцинных штаммов повышать вирулентность и вызывать заболевания полиомиелитом

некоторые исследователи подвергают сомнению возможность искоренения полиомиелита в глобальном масштабе [1, 10, 18]. Программа предусматривает прекращение вакцинации ОПВ после достижения эрадикации полиомиелита в глобальном масштабе. Однако такой сценарий сопряжён с огромным риском [17] из-за вероятного распространения вирулентных вирусов вакцинного происхождения, длительно экскретируемых реципиентами ОПВ и сохраняющихся во внешней среде [21, 28, 33] на фоне быстрого роста неиммунной прослойки. Замена ОПВ инактивированной вакциной, как это сделано в США и некоторых европейских странах, представляет сложности для развивающихся стран из-за её высокой стоимости. Нельзя также не учитывать недостатки этого препарата, связанные с неспособностью формировать местный иммунитет, что снижает уровень защищённости от высоковирулентных вариантов полиовируса. Прекращение вакцинации или недостаточный охват прививками быстро приводит к возникновению обширных вспышек, как это произошло в Республике Таджикистан в 2010 г. [2], Кот д'Ивуаре, Республике Конго в сентябре 2010 г. — октябре 2011 г. [20, 24, 29, 30]. Эти и другие данные указывают на неминуемые трагические последствия прекращения всеохватывающей вакцинации против полиомиелита.

Завершение программы глобальной ликвидации полиомиелита, таким образом, представляет сложную проблему, требующую не только дополнительных усилий для достижения прерывания передачи дикого полиовируса в ряде проблемных стран, но и адекватного решения вопроса безопасного прекращения массовой иммунизации живой полиомиелитной вакциной [27, 32]. Нуждается в изучении и дальнейшая эволюция полиовирусов, существенное значение в которой имеют рекомбинации. Следует также иметь в виду этиологическую роль энтеровирусов, способных вызывать полиомиелитоподобные вялые параличи (APF), особенно часто возникающие за счёт энтеровируса 71 (см. пар. 2.3.1.3), энтеровируса 13 (см. пар. 2.3.1.4), вируса Коксаки B5 (см. пар. 2.3.1.2) [31].

Литература

1. *Агол В.И.* Парадокс вакцины Сэбина // В сб.: Труды ИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН. — М.: ИПВЭ РАМН, 2006. — Т. 23. — С. 7–14.
2. *Бачурина М.А., Романетскова Н.И., Розаева Н.Р. и др.* Надзор за полиомиелитом на ряде территорий после импортирования «дикого» полиовируса в Российскую Федерацию // Инфекция и иммунитет. — 2012. — V. 2. — № 1–2. — С. 525–526.
3. *Грачёв В.П.* Разработка и практическое применение вакцин для профилактики актуальных вирусных инфекций // Вопр. вирусол. — 2005. — № 3. — С. 32–36.
4. *Дроздов С.Г., Лашкевич В.А.* Пятидесятилетие Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН // Вопр. вирусол. — 2005. — № 3. — С. 4–7.
5. *Иванова О.Е., Еремеева Т.П., Лещинская Е.В. и др.* Случаи полиомиелита в Российской Федерации в 1998–2004 гг. // Мед. вирусол: Тр. ИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН. — М.: ИПВЭ РАМН, 2006. — Т. 23. — С. 31–42.
6. *Клиника*, диагностика и лечение острого полиомиелита: Мет. рек. — М., 1998. — 47 с.
7. *Руководство* по проведению дополнительных мероприятий, направленных на ликвидацию полиомиелита. — Женева: ВОЗ, 1997. — 56 с.
8. *Морозова Н.С. Чернявская О.П., Черепанова Е.А.* Вакциноассоциированный полиомиелит в Российской Федерации // Инф. и иммунитет. — 2012. — V. 2. — № 1–2. — 533 с.
9. *Руководство* по лабораторным исследованиям полиомиелита. — 4-е изд. — Женева: ВОЗ, 2005. — 112 с.
10. *Сейбиль В.Б.* Как завершить ликвидацию полиомиелита // Журн. микробиол. — 2002. — № 2. — С. 107–113.
11. *Сертификация* ликвидации полиомиелита // В сб.: Матер. XV совещ. Европ. рег. ком. по сертификации (Копенгаген, 19–21 июня 2002 г.). — Копенгаген, 2002. — 146 с.
12. *Турьянов М.Х., Царегородцев А.Д., Лобзин Ю.В.* Инфекционные болезни. — М., 1998. — 319 с.
13. *Чумаков М.П., Присман И.М., Зацепин Т.С.* Полиомиелит. Детский спинномозговой паралич. — М.: Медгиз, 1953. — 480 с.
14. *Чумаков М.П., Ворошилова М.К., Дроздов С.Г. и др.* Некоторые итоги работ по массовой иммунизации населения Советского Союза против полиомиелита живой вакциной из штаммов Альберта Сэбина. Полиомиелитная пероральная живая вакцина. — М.: МЗ СССР, 1961. — С. 12–26.
15. *Яковенко М., Гмыль А., Простова М. и др.* Невинный дивергировавший вакциновый полиовирус: новый тип циркуляции производных полиови-

русной вакцины // Инф. и иммунитет. — 2012. — V. 2. — № 1–2. — С. 542.
16. *Ясинский А.А., Воронцова Т.В., Котова Е.А. и др.* Российская Федерация свободна от полиомиелита // Эпидемиол. и вакцинопроф. — 2004. — № 4. — С. 3–6.
17. *Agol V.I.* Vaccine-derived polioviruses // Biologicals. — 2006. — V. 34. — P. 103–118.
18. *Arita I., Nakane M., Fenner F.* Is polio eradication realistic? // Science. — 2006. — V. 312. — P. 852–854.
19. *Avellon A., Cabrerizo M., de Miguel T. et al.* Paralysis case and contact spread of recombinant vaccine — derived Poliovirus, Spain // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 11. — P. 1807–1809.
20. *Centers* for Disease Control and Prevention. Poliomyelitis outbreak — Republic of the Congo, September 2010–February 2011 // MMWR. — 2011. — V. 60. — P. 312–313.
21. *Cherkasova E.A., Korotkova E.A., Yakovenko M.L. et al.* Long-term circulation of vaccine-derivated poliovirus that causes paralytic disease // J. Virol. — 2002. — V. 76. — P. 6791–6799.
22. *Cherkasova E.A., Yakovenko M.L., Rezapkin G.V. et al.* Spread of vaccine-derived poliovirus from a paralytic case in an immunodeficient child and insight into the natural evolution of oral polio vaccine // J. Virol. — 2005. — V. 79. — P. 1062–1070.
23. *Dowdle W., Kew C.* Vaccine — derived Polioviruses: is it time to stop using the word «Laze» //J. Infect. Dis. — 2006. — V. 194. — P. 539–541.
24. *Grard G., Drexler J.F., Lekana-Donki S. et al.* Type 1 wild Poliovirus and putative Enterovirus 109 in an outbreak of acute flaccid paralysis in Congo, October–November 2010 // Euro Surveill. — 2010. — V. 15. — P. 19123.
25. *Ivanova O.E., Eremeeva T.P., Lipskaya G.Yu. et al.* Outbreak of paralytic poliomyelitis in the Chechen Republic in 1995 // In: Progress in Polio Eradication: Vaccine Strategies for the End Game. — Basel: Karger Dev. Biol., 2001. — V. 105. — P. 231–237.
26. *Kew O.M., Sutter R.W., de Gourville E.M. et al.* Vaccine-derivated polioviruses and the Endgame strategy for global polio eradication // Ann. Rev. Microbiol. — 2005. — V. 59. — P. 587–635.
27. *Korotkova E.A., Park R., Cherkasova E.A. et al.* Retrospective analysis of a local cessation of vaccination against poliomyelitis: a possible scenario for the future // J. Virol. — 2003. — V. 77. — P. 12460–12465.
28. *Martin J., Odoom K., Tuite G. et al.* Long-term excretion of vaccine-derived poliovirus by a Healthy child // J. Virol. — 2004. — V. 78. — P. 13839–13847.
29. *Menach A.L., Llosa A.E., Mouniaman-Nara I. et al.* Poliomyelitis outbreak, Pointe — Noire, Republic of the Congo, September 2010 — February 2011 // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 8. — P. 1506–1509.
30. *Nathanson N., Kew O.M.* From emergence to eradication: the epidemiology of poliomyelitis deconstructed // Amer. J. Epidemiol. — 2010. — V. 172. — P. 1213–1229.
31. *Rao C.D., Yergolkar P., Shankarappa K.S.* Antigenic diversity of Enteroviruses associated with nonpolio acute flaccid paralises, India, 2007–2009 // Emerg. Infect. Dis. — 2012. V. 18. — № 11. — P. 1833–1840.
32. *Roberts L.* Infectious disease. Polio outbreak breaks the rules // Science. — 2010. — V. 330. — P. 1730–1731.
33. *Shulman L.M., Manor Y., Handsher R. et al.* Molecular and antigenic characterization of a Highly evolved derivate of the type 2 oral poliovaccine strain isolated from sewage in Israel // J. Clin. Microbiol. — 2000. — V. 38. — P. 3729–3734.

2.3.1.2. Коксакивирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.3.4) (*Львов Д.К., Злобин В.И.*)

Коксакивирусная (CV — coxsackievirus) инфекция вызывается различными вариантами энтеровирусов человека A и B (HEV-{A, B} — human enterovirus {A, B}) сем. *Picornaviridae* рода *Enterovirus* [4, 9] и представляет собой большую группу заболеваний, характеризующихся выраженным клиническим полиморфизмом [1, 5, 9]. Впервые вирусы Коксаки были выделены и идентифицированы G. Dalldorf и G.M. Sickles в США в 1948 г. На основании молекулярного типирования вирусы Коксаки отнесены к различным серотипам 4 энтеровирусов: HEV-{A, B, C, D} [14] (см. пар. 1.2.2.3.4).

Манифестация коксакивирусной инфекции может выражаться менингитом, параличами, ОРВЗ, пневмонией, геморрагическим конъюнктивитом, миокардитом, гепатитом, диабетом и другими синдромами. Большая часть заражений заканчивается бессимптомной инфекцией и формированием специфического иммунитета, достигающего в отдельных районах 90% среди детей дошкольного возраста [4].

В последние годы показана этиологическая роль вируса CV-A16 наряду с EV-A71 (см. пар. 2.3.1.3) в возникновении обширных вспышек энтеровирусной экзантемы полости рта и конечностей (ЭВЭПРК) в странах Юго-Восточной Азии [10, 17, 18, 25, 26, 30]. В зару-

бежной литературе это заболевание получило обозначение HFMD — Hand-Foot-and-Mouse-Disease. CV-A16 и EV-A71 являются вариантами HEV-A и ассоциируются с заболеваниями детей, часто протекающими с явлениями асептического менингита, энцефалита, пневмонии, миокардита и полиомиелитоподобными параличами [10, 17, 23, 24]. Выявлены штаммы-рекомбинанты [18, 26]. Вспышка ЭВЭПРК с герпангиной в 2008 г. в Финляндии была вызвана вирусом CV-A6 [21]. В Японии выявлена связь вирусов CV-A{5, 6, 10} [27] с герпангиной. Вирусы поражают детские контингенты, но описаны и заболевания взрослых, в том числе и с летальным исходом [16].

Вирусы Коксаки, как и другие энтеровирусы человека, распространены повсеместно на земном шаре. Для стран умеренного климата характерен максимум их циркуляции в летне-осенний сезон. Вирусы обладают высокой степенью инвазивности, что обусловливает их быстрое распространение в человеческой популяции. Наиболее восприимчивы дети, заражённость которых может достигать 50% [4]. Вирусы Коксаки часто являются причиной «внезапного» возникновения вспышек в организованных детских коллективах, больницах, наблюдается также внутрисемейное распространение инфекции. Источником инфекции является больной человек или бессимптомный вирусоноситель. Механизм передачи вируса преимущественно фекально-оральный, но возможен и воздушно-капельный. В условиях широкого распространения инфекции и бессимптомного носительства большое значение имеет контактно-бытовой путь заражения. Отмечают выраженную контаминацию вирусами сточных вод и открытых водоёмов.

В эпидемиологии коксакивирусной и других энтеровирусных инфекций человека важную роль играет высокий уровень изменчивости вирусного генома [22, 24]. Следствием этого является способность тех или иных серотипов вызывать в определённых обстоятельствах различную патологию. Однако один и тот же клинический синдром может быть обусловлен разными серотипами и видами энтеровирусов. В результате генетической изменчивости, селекции и быстрого распространения измененных вирусов возникают крупные вспышки заболеваний, в этиологии которых ранее данные вирусы не принимали участия либо их циркуляция не наблюдалась в течение длительного времени [12, 15].

Первичное размножение вируса Коксаки происходит в лимфоидной ткани носоглотки и кишечника. Здесь он может вызывать локальные поражения, выражающиеся симптоматикой ОРВЗ, герпангины, фарингита и др. В глотке вирус определяется до 7-х суток, а с фекалиями он экскретируется 3–4 нед. (при иммунодефицитах — несколько лет). Вслед за первичным размножением наступает стадия виремии, в результате которой возбудитель проникает в органы-мишени: для вирусов Коксаки — это головной и спинной мозг, мягкие мозговые оболочки, верхние дыхательные пути, лёгкие, сердце, печень, кожа и др. Вирусы Коксаки В могут вызывать тяжёлые генерализованные патологические процессы у новорождённых. При этом в сердце, головном и спинном мозге, печени, почках возникают очаги некрозов. Поражение передних рогов спинного мозга приводит к развитию полиомиелитоподобных заболеваний [3, 4]. В результате инфекции на ранних этапах появляются вируснейтрализующие типоспецифические АТ, сохраняющиеся в течение всей жизни.

Инкубационный период при коксакивирусной инфекции колеблется от 2 до 10 сут, чаще 3–4 сут. Вирусы вызывают развитие следующих клинических синдромов:

- серозный менингит (CV-A{2..4, 6, 7, 9, 10}, CV-B{1..6});
- острое системное заболевание детей с миокардитом и менингоэнцефалитом (CV-B{1..5});
- параличи (CV-A{1, 2, 5, 7..9, 21}, CV-B{2..5});
- герпангина (CV-A{2..6, 8, 10});
- острый фарингит (CV-A{10, 21});
- контагиозный насморк (CV-A{21, 24});
- поражение верхних дыхательных путей и пневмония (CV-A{9, 16}, CV-B{2..5}) [16];
- перикардит, миокардит (CV-B{1..5});
- гепатит (CV-A{4, 9, 20}, CV-B5);
- диарея новорождённых и детей младшего возраста (CV-A{18, 20, 21, 24});

- острый геморрагический конъюнктивит (CV-A24);
- ящуроподобное заболевание (CV-A{5, 10, 16});
- экзантема (CV-A{4..6, 24});
- плевродиния (CV-B{3, 5});
- сыпь (CV-B5);
- лихорадка (CV-B{1..6}) [1, 4, 5, 7, 8, 13, 20].

Для лечения коксакивирусной инфекции специфические химиотерапевтические препараты отсутствуют. Назначается патогенетическая и симптоматическая терапия, зависящая от клинической формы болезни [4–7, 13].

Лабораторную диагностику коксакивирусной инфекции проводят путём выделения вируса в культуре клеток и индикации вгРНК с помощью ОТ-ПЦР. Для большей эффективности метода клеточных культур применяют параллельно две линии и более (RD, Hep-2, L20B) [1, 2, 4, 5]. Идентификация вирусов осуществляется с помощью РН при наличии набора диагностических сывороток. Могут быть использованы и другие серологические тесты: РСК, МФА, РПА, РТГА, РНГА. Эти же методы применяются с целью выявить специфические противовирусные АТ в пробах сыворотки крови больных или в процессе эпидемиологических исследований. В связи с большим числом серотипов вируса для сокращения объёмов исследований выбирают те из них, которые предположительно могли быть этиологическим агентом изучаемого клинического случая. Использование ОТ-ПЦР при ЭВИ имеет большое значение из-за её быстроты и специфичности, что исключительно важно при расшифровке вспышек, а также при выявлении штаммов, не репродуцирующихся в клеточных культурах. Молекулярно-биологические методы позволяют в сжатые сроки установить серотип вируса [8, 12, 15, 19]. В случае проведения ОТ-ПЦР с праймерами, специфичными на родовом уровне, в дальнейшем осуществляют генотипирование, основанное на определении нуклеотидной последовательности фрагмента генома и сравнении её с известными генетическими структурами различных серотипов.

Специфические и неспецифические меры профилактики коксакивирусной инфекции не разработаны. Для купирования вспышек серозного менингита в ряде регионов России с успехом использовали вакцинацию живой полиомиелитной вакциной. Эффект достигался за счёт заселения кишечника вакцинированных лиц аттенуированными штаммами Сэбина и вытеснения ими возбудителя инфекции. Отмечены положительные результаты при введении человеческого иммуноглобулина детям, бывшим в контакте с больными. В очаге инфекции проводятся мероприятия, направленные на его локализацию, выявление источника инфекции, определение круга лиц, контактировавших с источником.

Литература

1. *Руководство* по лабораторным исследованиям полиомиелита. — 4-е изд. — Женева: ВОЗ, 2005. — 112 с.
2. *Рекомендации* по эпидемиологическому надзору за энтеровирусами для поддержки программы ликвидации полиомиелита. — Женева: ВОЗ, 2005. — 25 с.
3. *Турьянов М.Х., Царегородцев А.Д., Лобзин Ю.В.* Инфекционные болезни. — М., 1998. — 319 с.
4. *Энтеровирусные* заболевания: клиника, лабораторная диагностика, эпидемиология, профилактика: Мет. ук. — М., 2006. — 25 с.
5. *Энтеровирусы*. Лабораторная диагностика вирусных и риккетсиозных болезней / Ред. Э. Леннет, Н. Шмидт. — М.: Медицина, 1974. — С. 421–479.
6. *Acute* hemorrhagic conjunctivitis // WHO Weekly Epidemiological Record. — 1982. — V. 57. — P. 111–112.
7. *Babalola O.E., Amoni S.S., Samaila E. et al.* An outbreak of acute haemorrhagic conjunctivitis in Kaduna, Nigeria // Brit. J. Ophthalmol. — 1990. — V. 74. — P. 89–92.
8. *Caro V., Guillot S., Delpeyroux F., Crainic R.* Molecular strategy for «serotyping» of human enteroviruses // J. Gen. Virol. — 2001. — V. 82. — P. 79–91.
9. *Dalldorf G.* The Coxsackievirus group // Ann. NY Acad. Sci. — 1953. — V. 56. — P. 583–586.
10. *Goto K., Sanefuji M., Kusunara K. et al.* Rhombencephalitis and Coxsackievirus A16 // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 16. — № 10. — P. 1689–1690.
11. *Hyppia T., Hovi T., Knowles N. et al.* Classification of enteroviruses based on molecular and biological properties // J. Gen. Virol. — 1997. — V. 78. — P. 1–11.
12. *Ishiko H., Takeda N., Miyamura K. et al.* Phylogenetic analysis of Coxsackievirus A24 variant: the most recent worldwide pandemic was caused by progenies of a virus prevalent around 1981 // Virology. — 1992. — V. 187. — P. 748–759.

13. *Jenista J.A., Powell K.R., Menegus M.A.* Epidemiology of neonatal enterovirus infection // J. Pediatrics. — 1984. — V. 104. — P. 685–690.
14. *King A.M., Brown F., Christian P. et al.* Picornaviridae // In: Virus Taxonomy. Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / Eds. M.H.V. van Regenmortel, C.M. Fauquet, D.H.L. Bishop et al. — San Diego: Academic Press, 1999. — P. 996–1020.
15. *Kopecka H., Brown B., Pallansch M.* Genotypic variation in Coxsackievirus B5 isolates from three different outbreaks in the united states // Virus Res. — 1995. — V. 38. — P. 125–136.
16. *Legay F., Leveque N., Jaconia A. et al.* Fatal Coxsackievirus A16 pneumonitis in adult // Emerg. Infect Dis. — 2007. — V. 13. — № 7. — P. 1084–1086.
17. *Li R.Q., Chen L.J., Zhang H.R. et al.* Study on the etiology of hand-foot-mouth disease outbreak in Beijing in 2007 // Zhonghua Liu., Xing Bing Xue za Zhi. — 2005. — V. 30. — P. 784–787.
18. *Li L., He Y., Yang H. et al.* Genetic characteristics of human Enterovirus 71 and Coxsackievirus A16 circulating from 1999 to 2004 in Shenzhen, People Republic of China // J. Clin Microbiol. — 2005. — V. 43. — P. 3835–3839.
19. *Manzara S., Muscillo M., La Rosa G. et al.* Molecular identification and typing of enteroviruses isolated from clinical specimens // J. Clin. Microbiol. — 2002. — V. 40. — P. 4554–4560.
20. *Oberste M.S., Maher K., Kilpatric D.L. et al.* Typing of human enteroviruses by partial sequencing of vp1 // J. Clin. Microbiol. — 1999. — V. 37. — P. 1288–1293.
21. *Osterback R., Vuorinen T., Linna M. et al.* Coxsackievirus A6 and hand, foot, and mouth disease, Finland // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 9. — P. 1485–1488.
22. *Oberste M.S., Penaranda S., Pallansch M.A.* RNA recombination plays a major role in genomic change during circulation of Coxsackie B virus // J. Virol. — 2004. — V. 78. — P. 2948–2955.
23. *Rotbart H.A., Brennan P.J., Fife K.H. et al.* Enterovirus meningitis in adults // Clin. Infect. Dis. — 1998. — V. 27. — P. 896–898.
24. *Santii J., Harvala T., Kinnunen L. et al.* Molecular epidemiology and evolution of Coxsackievirus A9 // J. Gen. Virol. — 2000. — V. 81. — P. 1–12.
25. *Tu P.V., Thao N.T., Perera D. et al.* Epidemiologic and virologic investigation of hand, foot and mouth disease. Southern Vietnam, 2005 // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 13. — P. 1733–1741.
26. *Wu Y., Yeo A., Phoon M.C.* The largest outbreak of hand, foot and mouth disease in Singapore in 2008: the role of Enterovirus 71 and Coxsackievirus A strains // Int. J. Infect. Dis. — 2010. — V. 14. — P. 1076–1086.
27. *Yamashina T., Ito M., Taniguchi A. et al.* Prevalence of Coxsakievirus A5, A6 and A10 in patients with herpangina in Aichi prefecture // J. Clinic Microbiol. — 2005. — V. 46. — P. 2410–2413.
28. *Zhang Y., Wang D., Yan D. et al.* Molecular evidence of persistent epidemic and evolution of subgenotype B1 Coxsackie A16 — associated hand, foot and mouth disease in China // J. Clin. Microbiol. — 2010. — V. 48. — P. 619–622.
29. *Zhao K., Han X., Wang G. et al.* Circulating Coxsakievirus A16 identified as recombinant type A human Enterovirus, China // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17 — № 8. — P. 1537–1540.
30. *Zhu Z., Zhu S., Guo Y. et al.* Retrospective seroepidemiology indicated that human Enterovirus 71 and Coxsackievirus A16 circulated wildly in central and southern China before large scale outbreaks from 2008 // Virol. J. — 2010. — V. 7. — P. 300.

2.3.1.3. Энтеровирусная экзантема полости рта и конечностей (энтеровирус 71; Hand-Foot-Mouth Disease – HFMD) (см. пар. 1.2.2.3.4)

(*Львов Д.К.*)

Энтеровирус 71 (EV-71), наряду с некоторыми другими энтеровирусами, является причиной возникновения ЭВЭПРК (HFMD), впервые описанной в 1969 г. в Калифорнии, обширные вспышки которой наблюдаются в ряде стран, главным образом в Юго-Восточной Азии [1, 6–10]. Заболевание поражает в основном детей в возрасте до 10 лет. Основными симптомами заболевания являются лихорадка, сухость в глотке, общее недомогание и в подавляющем большинстве случаев везикулярные высыпания на ладонях рук, подошвах ног, слизистой рта, на языке [1, 5, 7]. Большинство больных выздоравливают через 4–6 сут. Но в ряде случаев развиваются тяжёлые осложнения со стороны ЦНС: острые энцефалиты, полиомиелитоподобные вялые параличи [4, 6, 11]. Крупнейшие и наиболее тяжёлые эпидемии возникли в 1998 г. на Тайване [5, 7, 9] и в 2011 г. — в Южном Вьетнаме [8]. Заболевания сопровождались асептическим менингитом, вялыми параличами, энцефалитом, отёком лёгких с 20% летальностью. Эпидемическая вспышка ЭВЭПРК в Китае в 2006 г. была вызвана вирусом-рекомбинантом [9]. У взрослых заболевание протекает обычно

легко без неврологической симптоматики. Но описаны и летальные случаи от острого энцефалита [11]. Эпидемические вспышки ЭВЭПРК описаны помимо стран Юго-Восточной Азии в США, Бразилии, Швеции, Болгарии, Венгрии, Франции, Англии, в Норвегии [2, 3, 5, 7, 8, 10–12]. Материнские АТ к вирусу EV-71 у новорождённых детей на Тайване обнаружены в 50% [10].

Литература

1. *Abubakar S., Sam I.C. Yusof J. et al.* Enterovirus 71 outbreak, Brunei // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — P. 79–82.
2. *Bible J.M., Iturriza-Gomara M., Megson B. et al.* Molecular epidemiology of human Enterovirus 71 in the United Kingdom from 1998 to 2006 // J. Clin. Microbiol. — 2008. — V. 46. — P. 3192–3200.
3. *Brown B.A., Oberste M.S., Alexander J.P. et al.* Molecular epidemiology and evolution of Enterovirus 71 strains isolated from 1970 to 1998 // J. Virol. — 1999. — V. 73. — P. 9969–9975.
4. *Chang L.Y., Huang L.M., Gau S.S. et al.* Neurodevelopment and cognition in children after Enterovirus 71 infection // New Engl. J. Med. — 2007. — V. 356. — P. 1226–1234.
5. *Chang L.Y., Tsao K.C., Hsia S.H. et al.* Transmission and clinical features of Enterovitus 71 infections in household contacts in Taiwan // JAMA. — 2004. — V. 291. — P. 222–227.
6. *Hamaguchi T., Fujisawa H., Sakai K. et al.* Acute encephalitis caused by intrafamilial transmission of Enterovirus 71 in adult // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 5. — P. 828–830.
7. *Ho M., Chen E.R., Hsu K.H. et al.* An epidemic of Enterovirus 71 infection on Taiwan // New Engl. J. Med. — 1999. — V. 341. — P. 929–935.
8. *Khanh T.H., Savanathan S., Thanh T.T. et al.* Enterovirus 71 — associated hand, foot, and mouth disease, Southern Vietnam, 2011 // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 12. — P. 2002–2005.
9. *Lin K.H., Hwang K.P., Ke G.M. et al.* Evolution of EV 71 genogroup in Taiwan from 1998 to 2005: an emerging of subgenogroup C4 of EV 71 // J. Med. Virol. — 2006. — V. 78. — P. 254–262.
10. *Luo S.-T., Chiang P.-S., Chao A.-S. et al.* Enterovirus 71 maternal antibodies in infants Taiwan // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 4. — P. 581–584.
11. *Vallet S., Legrand-Quillien M.-Ch., Dialland T. et al.* Fatal case of Enterovirus 71 infection, France, 2007 // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 11. — P. 1837–1840.
12. *Witso E., Palacios G., Ronningen K.S. et al.* Asymptomatic circulation of HE71 in Norway // Virus. Res. — 2007. —№ 123. — P. 19–29.

2.3.1.4. ECHO и другие неполиомиелитные энтеровирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.3.4)

(*Злобин В.И., Львов Д.К.*)

Энтеровирусы относятся к числу наиболее распространённых вирусных патогенов человека, отличающихся большим разнообразием. К примеру, в США документировано свыше 50 серотипов [21].

ECHO-вирусная инфекция характеризуется поражением многих органов человеческого организма и полиморфной клинической картиной [1, 11]. Так же, как и при других ЭВИ, большинство заражений вирусами ECHO заканчивается бессимптомным носительством и формированием специфического иммунитета.

Вирусы ECHO впервые выделили из проб стула в начале 1950-х годов в США M. Ramos-Alvarez и A. Sabin в связи с развитием техники клеточных культур. Выделенные агенты получили название *кишечных цитопатогенных человеческих «сиротских»* (*enteric cytopathogenic human orphan*) вирусов из-за их непатогенности для лабораторных животных и неизвестной роли в патологии человека. В соответствии с принятой в настоящее время классификацией [20, 23], вирусы ECHO относятся к энтеровирусу человека B (HEV-B — human enterovirus B) (*Picornaviridae*, *Enterovirus*). После уточнений таксономического статуса различных ECHO-вирусов с помощью современных молекулярно-биологических методов, в результате которых некоторые из них были классифицированы как реовирусы, риновирусы или выведены из состава рода *Enterovirus*, число серотипов составляет 28 — это ECHO-вирусы человека {1–7, 9, 11–21, 24–27, 29–33}. К HEV-B относятся также вирусы Коксаки A9, B{1..6, 9} энтеровирусы человека {69, 73..75, 77..88, 93, 97, 98, 100, 101, 106, 107} [23].

Географическое распространение ECHO-вирусов глобальное. Сезонность в странах умеренного климата летне-осенняя. Дети болеют значительно чаще взрослых. Механизм передачи фекально-оральный и воздушно-капельный. Источниками инфекции являются боль-

ные люди и носители вируса без клинической симптоматики. Диссеминация вируса осуществляется преимущественно контактно-бытовым путём, восприимчивость особенно высока у детей раннего возраста. Для вирусов ECHO характерен эпидемический характер заболеваемости, выражающийся в некоторых случаях в регистрации сотен, тысяч и миллионов больных. Наиболее часты вспышки серозного менингита, в качестве возбудителей которого в Европе, Азии, Америке выступают преимущественно вирусы ECHO-11 и -30. Только в США число случаев энтеровирусного серозного менингита ежегодно составляет порядка 75 тыс. [11, 21]. В 1980-х годах в России в трёх крупных сибирских городах произошло пять вспышек нового заболевания глаз — энтеровирусного увеита, вызванного вирусами ECHO-{19, 11}, поразившего около 750 детей [3, 4, 11].

Позднее выявлена роль в возникновении вспышек серозного менингита в России ECHO-{6, 9} и других вирусов [2, 7]. К примеру, вспышка серозного менингита в 2006 г. в Хабаровском крае была обусловлена в 80% вирусом ECHO-6, в 14,7% — ECHO-30, в единичных случаях — E1, E3, E7, E-33, Коксаки A10, B {1, 4, 5}. Известны обширные эпидемии серозного менингита, вызванные вирусами ECHO-4, в ряде случае ECHO-30, EV-{71, 104} [19, 22, 25, 29–31, 35, 38].

Серьёзную проблему представляет острый энтеровирусный увеит у детей раннего возраста. Этиологически заболевание связано с вирусами EV-19/K, EV-11/A, EV-11/B, выявленными в ряде городов Сибири [5]. Проявляется в виде эпидемических вспышек и спорадической заболеваемости. Ретроспективно наличие инфекции показано и в других регионах России, странах СНГ и в странах дальнего зарубежья. Заболевание сопровождается быстрой очаговой деструкцией радужной оболочки глаза, зрачковой деформацией, формированием мембран в передней камере глаза. В тяжёлых случаях (15–30%) развиваются осложнения в виде катаракты, глаукомы с нарушением зрительных функций [5]. Штаммы EV-19 и EV-11 при экспериментальном заражении обезьян в переднюю камеру глаза вызывали выраженный увеит и сепсисподобное заболевание, а при заражении в вену — с некрозом печени с летальным исходом. Филогенетически и по признакам патогенности для обезьян эти штаммы близки к штаммам, выделенным от детей с сепсисподобными заболеваниями [5].

Вспышки возникают главным образом в детских дошкольных учреждениях, больницах, школах. В эпидемиологическом плане вирусы ECHO опасны своей непредсказуемостью. Тот или иной клинический синдром может быть вызван разными серотипами, и, наоборот, один и тот же серотип вируса может стать причиной различной патологии. ECHO-вирусы обладают огромным потенциалом генетической изменчивости, в частности показано значение рекомбинаций, приводящих в естественных условиях к образованию новых высокопатогенных вариантов [6, 13, 14, 17, 27]. Не поддающийся наблюдению и контролю процесс внутрипопуляционной изменчивости и селекции эпидемических вариантов реализуется в ряде случаев внезапным развитием вспышек, характеризующихся несвойственными для данных вирусов поражениями, в любых географических районах. В частности, в 2010 г. в Северной Индии возникла вспышка неполиомиелитных острых вялых параличей, этиологически связанных с эховирусом 13 [26]

Входными воротами инфекции являются носоглотка и желудочно-кишечный тракт. Здесь же в лимфоидной ткани вирус размножается и накапливается, вызывая локальные патологические изменения в слизистых оболочках респираторного тракта, кишечника. Вирус выделяется из носоглотки в течение недели, а из кишечника — до месяца. В случае перехода в стадию виремии инфекция проникает в ЦНС, поражая вещество головного и спинного мозга, мягкие мозговые оболочки, а также миокард и перикард, поджелудочную железу, мышечную ткань, печень, ткани глаза, кожу [10, 11]. Типоспецифические вируснейтрализующие АТ появляются в сыворотке крови пациентов вместе с первыми симптомами болезни.

Продолжительность инкубационного периода при ECHO-вирусной инфекции состав-

ляет 3–4 сут, в редких случаях — до 10 сут. ECHO-вирусы вызывают следующие клинические синдромы: серозный менингит (ECHO-{1–5, 7, 9, 11, 13–21, 25, 28}); паралич (ECHO-{2, 4, 6, 9, 11, 31}, а также предположительно ECHO-{1, 7, 13, 14, 16, 18, 32}); энцефалит, атаксию, синдром Гийена—Барре (ECHO-{2, 6, 9, 19}, а также предположительно ECHO-{3, 4, 7, 11, 14, 18, 22}); миокардит и перикардит (ECHO-{1, 6, 9, 19}); тяжёлое системное заболевание новорождённых с некрозом печени (ECHO-11); гепатит (ECHO-{4, 9}); диабет (ECHO-9); ОРВЗ (ECHO-{4, 9, 11, 20, 25}, а также, вероятно, ECHO-{1–3, 6–8, 16, 19, 22}); экзантема (ECHO-{2, 4, 6, 9, 11, 16, 18}, а также, возможно, ECHO-{1–3, 5, 7, 12, 14, 19, 20}); миалгия (ECHO-{1, 6, 9}); диарея (этиологическая роль различных выделенных серотипов установлена недостоверно) [3, 4, 10, 11, 16, 18, 34, 37].

Лабораторную диагностику ECHO-вирусной инфекции осуществляют выделением вируса в культуре клеток и с помощью молекулярно-биологических методов: ОТ-ПЦР, молекулярной гибридизации. Используют параллельно 2–3 клеточные линии (RD, Hep-2, L20B) [8, 9, 10, 11, 12, 31]. С целью выявить АТ в пробах сыворотки крови больных или в эпидемиологических исследованиях применяют РН, РСК, МФА, РПА, РТГА. В настоящее время наиболее эффективным методом типирования ECHO-вирусов является ОТ-ПЦР с последующим секвенированием фрагмента вирусного генома [15, 24, 28, 32, 33].

В отношении ECHO-вирусной инфекции не проводятся плановые профилактические мероприятия из-за отсутствия вакцин и других специфических средств. При возникновении вспышек, а также в очаге инфекции в некоторых случаях используют препараты иммуноглобулина для защиты контингентов высокого риска заражения и лиц, контактировавших с больными [36]. Для подавления вспышек серозного менингита и других ЭВИ с успехом применяют ОПВ. При этом аттенуированные штаммы Сэбина препятствуют приживлению в кишечнике реципиентов вакцины патогенных неполиомиелитных энтеровирусов.

Помимо описанных выше вирусов Коксаки и ECHO, в состав рода *Enterovirus* входит ещё 4 энтеровируса человека — HEV-{A..D}, содержащих 40 серотипов [23]: HEV-A (EV-{71, 89..91, 114, 119}); HEV-B (EV-{69, 73..75, 77..88, 93, 97, 98, 100, 101, 106, 107}); HEV-C (EV-{95, 96, 99, 102, 104, 105, 109, 113, 116}); HEV-D (EV-{68, 70, 94}). Некоторые из перечисленных энтеровирусов вызывают серьёзную патологию человека и могут стать этиологическим фактором крупных эпидемических вспышек, вплоть до пандемий.

Так, EV-70 в 1970–1980-х годах стал причиной возникновения пандемии острого геморрагического конъюнктивита, распространившегося во многих регионах Африки, Юго-Восточной Азии и Центральной Америки и охватившего миллионы жителей. У части больных развились тяжёлые неврологические формы инфекции в виде парезов и параличей конечностей. В 1970–1990-х годах отмечены активные эпидемические проявления в разных странах и на разных континентах EV-71. Вирус вызывал преимущественно серозный менингит, протекающий на фоне ЭВЭРПК — ящуроподобного заболевания, и герпангины. В Болгарии в 1975 г. одновременно со вспышкой энтеровирусного менингита отмечено около 150 случаев полиомиелитоподобного заболевания с 44 летальными исходами. В Венгрии в 1976 г., наряду с 826 случаями асептического менингита, были зарегистрированы 724 больных энцефалитом, 47 из них умерли [11].

Клинические синдромы, с которыми связывают вирусы данной группы, следующие: пневмония (EV-68), острый геморрагический конъюнктивит (EV-70), параличи (EV-{70, 71}), асептический менингит и менингоэнцефалит (EV-{70, 71}), экзантема (EV-71), летальный отёк лёгких (EV-71), лихорадка с конвульсиями (EV-73). Методы лабораторной диагностики сходны с таковыми при других ЭВИ. Лечение патогенетическое и симптоматическое. В ряде случаев вспышки успешно купировали с помощью живой полиомиелитной вакцины.

В настоящее время существует около 20 неклассифицированных энтеровирусов человека.

Литература

1. *Ворошилова М.К.* Иммунология, эпидемиология и профилактика полиомиелита и сходных с ним заболеваний. — М., 1966. — 440 с.
2. *Голицина Л.Н., Фомина С.Г., Новикова Н.А. и др.* Молекулярно-генетические варианты вируса ECHO-9, идентифицированные у больных серозным менингитом в России в 2007–2009 гг. // Вопр. вирусол. — 2011. — № 6. — С. 37–42.
3. *Королёва Г.А., Гульман Л.А., Лашкевич В.А. и др.* Вирус ECHO-11 — возбудитель третьей вспышки увеита у детей в Красноярске // Вопр. вирусол. — 1986. — № 1. — С. 55–65.
4. *Лашкевич В.А., Королёва Г.А., Катаргина Л.А. и др.* Географическое распространение энтеровирусного увеита в СССР // Вопр. вирусол. — 1990. — № 4. — С. 315–322.
5. *Королёва Г.А., Лукашов А.Н., Худякова Л.В. и др.* Энцефалит, вызываемый энтеровирусом типа 71 у детей // Вопр. вирусол. — 2010. — № 6. — С. 4–10.
6. *Лашкевич В.А., Королёва Г.А., Лукашов А.Н. и др.* Острый энтеровирусныё увеит у детей раннего возраста // Вопр. вирусол. — 2005. — № 3. — С. 36–44.
7. *Лукашёв А.Н.* Роль рекомбинации в эволюции пикорнавирусов // В сб.: Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций. — М., 2011. — С. 121–130.
8. *Лукашёв А.Н., Резник В.И., Иванова О.Е. и др.* Молекулярная эпидемиология вируса ECHO-6 — возбудителя вспышки серозного менингита в Хабаровске в 2006 г. // Вопр. вирусол. — 2008. — № 1. — С. 16–21.
9. *Руководство* по лабораторным исследованиям полиомиелита. — 4-е изд. — Женева: ВОЗ, 2005. — 112 с.
10. *Рекомендации* по эпидемиологическому надзору за энтеровирусами для поддержки программы ликвидации полиомиелита. — Женева: ВОЗ, 2005. — 25 с.
11. *Турьянов М.Х., Царегородцев А.Д., Лобзин Ю.В.* Инфекционные болезни. — М., 1998. — 319 с.
12. *Энтеровирусные* заболевания: клиника, лабораторная диагностика, эпидемиология, профилактика: Мет. ук. — М., 2006. — 25 с.
13. *Энтеровирусы.* Лабораторная диагностика вирусных и риккетсиозных болезней / Ред. Э. Леннет, Н. Шмидт. — М.: Медицина, 1974. — С. 421–479.
14. *Anderson P., Edman K., Lindberg A.M.* Molecular analysis of the ECHO virus 18 prototype: evidence of interserotypic recombination with ECHO virus 9 // Virus Res. — 2002. — V. 85. — P. 71–83.
15. *Bailly J.L., Brosson D., Archimbaud C. et al.* Genetic diversity of ECHO virus 30 during a meningitis outbreak demonstrated by direct molecular typing from cerebrospinal fluid // J. Med. Virol. — 2002. — V. 68. — P. 558–567.
16. *Caro V., Guillot S., Delpeyroux F. et al.* Crainic R. Molecular strategy for «serotyping» of human enteroviruses // J. Gen. Virol. — 2001. — V. 82. — P. 79–91.
17. *Chambon M., Delage C., Baily J.-L. et al.* Fatal hepatic necrosis in a neonate with ECHO virus 20 infection: use of the polymerase chain reaction to detect enterovirus in liver tissue // Clin. Infect. Dis. — 1997. — V. 24. — P. 523–524.
18. *Chevaliez S., Szendroi A., Caro V. et al.* Molecular comparison of ECHO virus 11 strains circulating in Europe during an epidemic of multisystem hemorrhagic disease of infants indicates that evolution generally occurs by recombination // Virology. — 2004. — V. 325. — P. 56–70.
19. *Davis D.C., Melnick J.L.* Association of ECHO virus type 6 with aseptic meningitis // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1956. — V. 92. — P. 839–843.
20. *Hyppia T., Hovi T., Knowles N. et al.* Classification of enteroviruses based on molecular and biological properties // J. Gen. Virol. — 1997. — V. 78. — P. 1–11.
21. *Handsher R., Shulman L.M., Abramovitz B. et al.* A new variant of Echovirus 4 associated with a large outbreak of aseptic meningitis // J. Clin. Microbiol. — 1999. — V. 13. — P. 29–36.
22. *Kibrick S., Melendez L., Enders J.F.* Clinical association of enteric viruses with particular reference of agents exhibiting properties of the ECHO group // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1957. —V. 67. —P. 311–325.
23. *King A.M., Brown F., Christian P. et al.* Picornaviridae // In: Virus Taxonomy. Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / Eds. M.H.V. van Regenmortel, C.M. Fauquet, D.H.L. Bishop et al. — San Diego: Academic Press, 1999. — P. 996.
24. *Khetsuriani N., Lamonte-Fowlkes A., Oberst S. et al.* Enterovirus surveillance — United States, 1970–2005 // MMWR Suveill. Summ. — 2006. — V. 55. — P. 1–8.
25. *Lukashev A.N., Lashkevich V.A., Koroleva G.A. et al.* Recombination in uveitis-caused enterovirus strains // J. Gen. Virol. — 2004. — V. 85. — P. 463–470.
26. *Maan H.S., Chowdhary R., Sharya A.K. et al.* Genetic variants of Echovirus 13, Northern India, 2010 // Emerg. Infect. Dis. — 2013. — V. 19. — № 2. — P. 293–296.
27. *Manzara S., Muscillo M., La Rosa G. et al.* Molecular identification and typing of enteroviruses isolated from clinical specimens // J. Clin. Microbiol. — 2002. — V. 40. — P. 4554–4560.
28. *Leitch E.C., Harvala H., Robertson I. et al.* Direct identification of human Enterovirus serotypes in cerebrospinal fluid by amplification and sequencing of the VP1 region // J. Clin Virol. — 2009. — V. 44. — P. 119–124.

29. *Lewthwalte P., Perera D., Ooi M.O. et al.* Enterovirus 75 encephalitis in children, Southern India // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 11. — P. 1780–1782.
30. *Markey P.G., Davis J.S., Harnett G.B. et al.* Meningitis and a febrile vomiting diseases caused by Echovirus type 4, Northern Territory, Australia // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 16. — P. 63–68.
31. *Michos A.G., Syriopoulou V.P., Hadjichristodoulou C. et al.* Aseptic meningitis in children: analyses of 506 cases // PloS one. — 2007. — № 2. — P. e674.
32. *Oberste M.S., Maher K., Kilpatric D.L. et al.* Typing of human enteroviruses by partial sequencing of vp1 // J. Clin. Microbiol. — 1999. — V. 37. — P. 1288–1293.
33. *Nix W.A., Oberste M.S., Pallansch M.A. et al.* Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification at all enterovirus serotypes from original clinical specimens // J. Clin. Microbiol. — 2006. — V. 44. — P. 2698–2704.
34. *Ortner B., Huang C.W., Schmid D. et al.* Epidemiology of Enterovirus types causing neurological disease in Austria 1999–2007: detection of clusters of Echovirus 30 and Enterovirus 71 and analyses of prevalent genotypes // J. Med. Virol. — 2009. — V. 81. — P. 317–324.
35. *Paananen A., Ylipaasto P., Rieder E. et al.* Molecular and biological analysis of ECHO virus 9 strain isolated from a diabetic child // J. Med. Virol. — 2003. — V. 69. — P. 529–537.
36. *Pasic S., Jancovic B., Abinum M., Kanjuh B.* Intravenous immunoglobulin prophylaxis in an ECHO virus 6 and ECHO virus 4 nursery outbreak // Ped. Inf. Dis. J. — 1997. — V. 16. — P. 718–719.
37. *Rotbart H.A., Brennan P.J., Fife K.H. et al.* Enterovirus meningitis in adults // Clin. Infect. Dis. — 1998. — V. 27. — P. 896–898.
38. *Pirolla A., Rovida F., Baldanti F. et al.* Enterovirus genotype EV-104 in humans, Italy, 2008–2009 // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 6. — P. 1018–1021.
39. *Sapkal G.N., Bondre V.P., Fulmali P.V. et al.* Enteroviruses in patients with acute encephalitis, Uttar Pradesh, India // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 2. — P. 295–298.

2.3.1.5. Парэховирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.3.4) (*Львов Д.К.*)

Парэховирусы относятся к сем. *Picornaviridae* роду *Parechovirus* и включают два вируса: парэховирус человека (HPeV — human parechovirus) и вирус Льюнган, изолированный от полёвок *Clethrionomys glareolus* [8, 15, 16].

Выявлено по крайней мере 16 генотипов HPeV [10]. HPeV-1 (ранее ECHO-22) имеет повсеместное распространение и вызывает заболевания, протекающие с явлениями гастроэнтерита и ОРВЗ [12, 19], неонатального сепсисподобного симптома [2, 4, 5, 9, 12, 19], менингита [7], энцефалита [2, 5, 9, 13]. HPeV-2 (ранее вирус ECHO-23) описан за 30 лет в ассоциации с 5 случаями, из них 4 — с желудочно-кишечным синдромом и 1 — с респираторным. HPeV-3 выделен в 2002 г. в Японии из стула ребёнка в возрасте 1 года с краткосрочным параличом [11], позднее — в Канаде от новорождённых (3 случая) с сепсисподобным синдромом [7]. Описана ассоциация HPeV-3 с тремя случаями внезапной смерти 7 детей. Вирус в большей степени по сравнению с HPeV-1 связан с вовлечением в процесс ЦНС [5]. HPeV-4 изолирован в 2005 г. [6], HPeV-5 [3] и ассоциированный с вялым параличом HPeV-6 [21] — в 2006 г. В Пакистане из фекалий ребёнка изолирован HPeV-7 [14]. Штамм, изолированный в 2007 г. из фекалий ребёнка в г. Сальвадор в Бразилии, принят в качестве прототипа HPeV-8 [8]. HPeV-9 изолирован в Амстердаме [6], HPeV-10 — в Шри-Ланке [16]. HPeV-1 и HPeV-6, помимо людей, изолированы от обезьян с диареей в Китае [17]. Число серотипов парэховирусов продолжает расти. При обследовании копроматериала 6230 детей с острой кишечной инфекцией в возрасте до 17 лет в Нижнем Новгороде (2006–2010) парэховирусы выявлены в 6,16%, преимущественно (65,83%) — в группе детей до 3 лет. Проведенное генотипирование показало абсолютное доминирование HPeV-1 (91,55%), тогда как HPeV-6 определен в 5,63%, HPeV-3 — в 3,08%, HPeV-4 — в 1,54% [1].

Для диагностики HPeV-инфекции разработан вариант ОТ-ПЦР [2].

Литература

1. *Голицина Л.Н., Зверев В.В., Новикова Н.А. и др.* Обнаружение, особенности, циркуляция и разнообразие парэховирусов человека в Нижнем Поволжье // Вопр. вирусол. — 2013. — № 2. — С. 29–33.
2. *Abed Y., Boivin G.* Human Parechovirus infection in Canada // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 6. — P. 969–975.
3. *Al-Sunaidi M., Williams C.H., Hughes P.J. et al.* Analysis of a new human Parechovirus allows the definition

of parechovirus types and the identification of RNA structural domains // J. Virol. — 2007. — V. 81. — P. 1013–1021.
4. *Baumgarte S., de Souza Luna L.K., Grywna K. et al.* Prevalence, types and RNA concentrations of human Parechoviruses including a sixth Parechovirus type, in stool samples from patients with acute enteritis // J. Clin. Microbiol. — 2008. — V. 46. — P. 242–248.
5. *Benscnop K.S., Shinkel J., Minnaar R.P. et al.* Human Parechovirus infections in Dutch children and association between serotype and disease severity // Clin. Infect. Dis. — 2006. — V. 42. — P. 204–210.
6. *Benshop K., Thomas X., Serpenti C. et al.* High prevalence of human Parechovirus (HPeV) genotypes in Amsterdam region and identification of specific HPeV variants by direct genotyping of stool samples // J. Clin Microbiol. — 2008. — V. 46. — P. 3965–3970.
7. *Boivin G., Abed Y., Boucher F.D.* Human Parechovirus-3 and neonatal infections // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 6. — P. 103–105.
8. *Drexler J.F., Grywna K., Stöcker A. et al.* Novel human Parechovirus from Brazil // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — P. 310–313.
9. *Figueroa J.P., Ashley D., King D. et al.* An outbreak of acute flaccid paralysis in Jamaica associated with echovirus type 22 // J. Med. Virol. — 1989. — V. 29. — P. 315–319.
10. *Harvala H., Robertson I., McWilliams L. et al.* Epidemiology and clinical association of human parechovirus respiratory infection // J. Clin. Microbiol. — 2008. — V. 46. — P. 3446–3453.
11. *Ito M., Yamashina T., Tsuzuki H. et al.* Isolation and identification of a novel human parechovirus // J. Gen. Virol. — 2004. — V. 85. — P. 391–398.
12. *Joki-Korpela P., Hyypia T.* Diagnosis and epidemiology of echovirus 22 infection // Emerg. Infect. Dis. — 1998. — V. 26. — P. 123–136.
13. *Koskiniemi M., Paeteau R., Linnavuori K.* Severe encephalitis associated with disseminated echovirus 22 infection // Scand. J. Infect. Dis. — 1989. — V. 21. — P. 463–466.
14. *Li L., Victoria J., Kapoor A. et al.* Genomic characterization of novel human Parechovirus type // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — P. 288–291.
15. *Niklasson B., Kinnunen L., Hornfeldt B. et al.* A new picornavirus isolated from bank voles Clethrionomys glareolus // Virology. — 1999. — V. 255. — P. 80–93.
16. *Pham N.T.K., Trinh Q.D., Takahashi S. et al.* Novel human Parechovirus, Sri Lanka // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 1. — P. 130–132.
17. *Shan T.L., Wang C.M., Gui L. et al.* Human Parechovirus infections in monkeys with diarrhea, China // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 7. — P. 1168–1169.
18. *Shan T.L., Guo W., Cui L. et al.* The first detection of human parechovirus infections in China // J. Clin. Microbiol. — 2009. — V. 4. — P. 371–372.
19. *Stanway G., Joki-Korpela P., Hyypia T.* Human Parechoviruses — biology and clinical significance // Rev. Med. Virol. — 2006. — V. 10. — P. 57–69.
20. *Verboon-Maciolek M.A., Groenendaal F., Hahn C.D. et al.* Human Parechovirus causes encephalitis with white matter injury in neonates // Ann. Neurol. — 2008. — V. 64. — P. 266–273.
21. *Watanabe K., Oie M., Higuchi M. et al.* Isolation and characterization of novel human parechovirus from clinical samples // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — P. 889–895.

2.3.1.6. Гастроэнтерит Айши (см. пар. 1.2.2.3.4) (*Львов Д.К.*)

Вирус Айши принадлежит сем. *Picornaviridae* роду *Kobuvirus* и разделяется на два генотипа с 90% аминокислотной гомологией [6, 8]. Вирус обнаруживался в фекалиях детей с диареей в странах Юго-Восточной и Южной Азии (Япония, Китай, Бангладеш, Таиланд, Вьетнам, Пакистан) [3, 5, 8], Южной Америке (Бразилия) [2], Африке (Тунис) [4], Европе (Франция, Германия) [1, 2]. Среди взрослых обнаруживается высокая иммунная прослойка, что свидетельствует об интенсивном их заражении в детском возрасте [2, 6]. Для диагностики, идентификации и дифференциации используется ОТ-ПЦР [7].

Литература

1. *Ambert-Balay K., Lorrot M., Bon F. et al.* Prevalence and genetic diversity of Aichi virus strains in stool samples from community and hospitalized patients // J. Clin. Microbiol. — 2008. — V. 46. — P. 1252–1258.
2. *Oh D.Y., Silva P.A., Hauroeder B. et al.* Molecular characterization of the first Aichi viruses isolated in Europe and in South America // Arch. Virol. — 2006. — V. 151. — P. 1199–11206.
3. *Pham N.T., Khamrin P., Nguyen T.A. et al.* Isolation and molecular characterization of Aichi viruses from fecal specimens collected in Japan, Bangladesh, Thailand and Vietnam // Clin. Microbiol. — 2007. — V. 45. — P. 2287–2288.
4. *Sdiri-Loulizi K., Gharbi-Kheliti H., de Rougemont A. et al.* Acute infantile gastroenteritis associated with human enteric viruses in Tunisia // J. Clin. Microbiol. — 2008. — V. 46. — P. 1349–1355.

5. *Yamashita I., Sakae K., Kobayashi S. et al.* Isolation of cytopathic small round virus (Aichi virus) from Pakistani children and Japanese travelers from Southeast Asia // Microbiol. Immunol. — 1995. — V. 39. — P. 433–435.
6. *Yamashita T., Sakae K., Tsuzuki H. et al.* Complete nucleotide sequence and genetic organization of Aichi virus, a distinct member of the Picornaviridae associated with acute gastroenteritis in human // J. Virol. — 1998. — V. 72. — P. 8408–8412.
7. *Yamashita T., Sugiyama M., Tsuzuki H. et al.* Application of a reverse transcription — PCR for identification and differentiation of Aichi virus, a new member of the Picornaviridae family associated with gastroenteritis in human // J. Clin. Microbial. — 2000. — V. 30. — P. 2955–2956.
8. *Yang S., Zhang W., Shen Q. et al.* Aichi virus strains children with gastroenteritis, China // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 10. — P. 1703–1705.

2.3.1.7. Классевирусный гастроэнтерит (см. 1.2.2.3.4) (*Львов Д.К.*)

Классевирус человека (HKLV-1 — human klassevirus 1) был впервые изолирован в 2009 г. L.R. Holtz и соавт. из фекалий ребёнка с диареей и сточных вод в Австралии [2, 4]. Классевирус принадлежит роду *Salivirus* сем. *Picornaviridae*. Этот вирус близок к вирусу Айши, являющемуся причиной возникновения вспышек детской диареи в Японии, Бангладеш, Таиланде, Вьетнаме и других странах [1, 7].

Классевирус определяется в пробах фекалий от больных диареей в США, Австралии, Испании [2, 4], Нигерии, Тунисе, Непале [6], Китае [8], Южной Корее [3]. ОТ-ПЦР-позитивные результаты к вирусу получены в 3–30% проб фекалий от детей с гастроэнтеритом, наиболее часто в летнее время [3]. Клиническая картина включает диарею, лихорадку, рвоту, кашель, насморк и сыпь с благоприятным исходом. Наиболее часто (77%) болеют дети до 3 лет, но в ряде случаев заболевание выявлено у детей старше 6 лет [3]. Для диагностики используется ОТ-ПЦР [4, 5, 8].

Литература

1. *Amibert-Balay K., Lorrot M., Bon F. et al.* Prevalence and genetic diversity of Aichi virus strains in stool samples from community and hospitalized patients // J. Clin. Microbiol. — 2008. — V. 46. — P. 1252–1258.
2. *Greninger A.L., Runcvel C., Chiu C.Y. et al.* The complete genome of Klassevirus — a novel picornavirus in pediatric stool // Virol. J. — 2009. — V. 6. — P. 82.
3. *Han T.-H., Kim C.-H., Chang J.-Y. et al.* Klassevirus infection in children, South Korea // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 10. — P. 1623–1625.
4. *Holtz L.R., Finkbeiner S.R., Zhao G. et al.* Klassevirus 1, a previously undescribed member of the family Picornaviridae, is globally widespread // Virol. J. — 2009. — V. 6. — P. 86.
5. *Li C.S., Chan P.K., Tang J.W. et al.* Prevalence of diarrhea viruses in hospitalized children in Hong Kong in 2008 // J. Med. Virol. — 2009. — V. 11. — P. 1903–1911.
6. *Li L., Kapoor V.J., Blinkova O. et al.* A novel Picornavirus associated with gastroenteritis // J. Virol. — 2009. — V. 22. — P. 12002–12006.
7. *Pham N.T., Khamrin P., Nguyen T.A. et al.* Isolation and molecular characterization of Aichi viruses from fecal specimens collected in Japan, Bangladesh, Thailand and Vietnam // J. Clin. Microbiol. — 2008. — V. 45. — P. 2287–2288.
8. *Shan T., Wang C., Cui L. et al.* Picornavirus Salivirus/Klassevirus in children with Diarrhea, China // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 8. — P. 1303–1305.
9. *Stöcker A., Souza B.F., Ribeiro T.C. et al.* Cosavirus infections in persons with and with out gastroenteritis, Brazil // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 4. — P. 656–659.

2.3.1.8. Гепатит А (см. пар. 1.2.2.3.4) (*Шахгильдян И.В., Львов Д.К.*)

Вирус гепатита А (HAV — hepatitis A virus), принадлежащий сем. *Picornaviridae* роду *Hepatovirus*, обладает высокой инфекционностью, распространён повсеместно, но особенно велик риск заражения в странах жаркого климата с дефицитом воды, плохой системой канализации и водоснабжения, неудовлетворительным состоянием окружающей среды и низким уровнем гигиены населения. В таких регионах болеют преимущественно дети, а в развитых странах и взрослые. В странах Центральной и Северной Европы лишь 20–40% взрослого населения имеют АТ к HAV, в Восточной и Южной Европе — 80–90%, в Южной и Центральной Америке — 80%; в Юго-Восточной Азии практически

все лица старше 5–10 лет были инфицированы, в Океании — 60–90%. Ежегодно в мире регистрируется до 1,5 млн больных, истинное число которых в 3–10 раз выше [9, 11]. В бывшем СССР гепатит А составлял 86–88% всех острых гепатитов, в Российской Федерации в 2002–2005 гг. — 61,3–66,9%.

Отмечаются отчётливые циклические колебания заболеваемости гепатитом А. Чаще всего интервалы между циклическими подъёмами показателей заболеваемости составляют 5–6 лет. В Российской Федерации такие подъёмы регистрировали в 1990 г. (204,3‰), 1995 г. (123,3‰) и 2001 г. (79,5‰). С 2002 г. имеет место выраженное снижение уровня заболеваемости гепатитом А (2003 г. — 28,3‰; 2005 г. — 30,1‰; 2006 г. — 15,6‰), что не может быть связано только с периодичностью подъёмов и спадов заболеваемости гепатитом А или значительными изменениями в санитарно-коммунальном благоустройстве страны. Во многом такое снижение показателей обусловлено значительным сокращением рождаемости, уменьшением числа детей, посещающих детские дошкольные учреждения, а также лиц, выезжающих в летние месяцы в южные районы Российской Федерации (в том числе в составе студенческих стройотрядов, для отдыха в летних детских лагерях). Сохраняется присущая гепатиту А выраженная осенне-зимняя сезонность (наибольшее число заболевших гепатитом А регистрируют в октябре–декабре, наименьшее — в мае–июне) [1, 4, 9].

Отчётливо изменилась в последние годы возрастная структура больных гепатитом А. Отмечено смещение заболеваемости на более старший возраст. Дети до 14 лет составляли в начале 1980-х годов до 70% заболевших, в 2005 г. — только 21,2% (а в Москве — лишь 16,9%). Наиболее активно в последние годы в эпидемический процесс были вовлечены лица 15–19 и 20–29 лет, из них во многих регионах (в том числе и Москве) наблюдались 40–45% больных гепатитом А. Вместе с тем в гиперэндемичных по гепатиту А регионах Российской Федерации дети по-прежнему составляют их большинство: в Республике Тыва, где в 2004–2005 гг. показатели заболеваемости гепатитом А достигали соответственно 134,3 и 149,0‰, на долю детей приходилось 84,1 и 84,2% заболевших. Во многом смещение заболеваемости гепатитом А на более старшие возрастные группы («повзросление» этой инфекции) связано с существенными изменениями в иммунологической структуре к вирусу гепатита А (см. далее).

Источниками HAV служат больные острой формой (отсутствие хронических форм этой инфекции общепризнанно), причём главным образом с безжелтушными вариантами болезни. Больные выделяют HAV с фекалиями в последние дни инкубации в продромальный период и редко в первые дни после появления желтухи.

Гепатит А — инфекция с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Главный в настоящее время в Российской Федерации путь передачи HAV — водный. Наиболее высокие показатели заболеваемости гепатитом А регистрируют на территориях с хроническими недостатками в обеспечении населения доброкачественной питьевой водой. В Российской Федерации описаны в последние годы водные вспышки гепатита А в Пензе, Московской, Саратовской, Свердловской обл. В 2005 г. крупная водная вспышка имела место в Нижнем Новгороде (где заболело почти 3 тыс. чел.) [4].

За рубежом также регистрировали большие водные вспышки гепатита А, где число заболевших превышало 300 тыс. чел. Другие пути передачи HAV — пищевой и контактно-бытовой. Одна из пищевых вспышек была отмечена в Санкт-Петербурге в 2005 г. (заболело более 100 сотрудников 24 магазинов торговой сети «Пятерочка»). Описан ряд эпидемических вспышек гепатита А при использовании замороженных ягод, поскольку вирус может сохранять инфекционность при 0 °С в течение года, в высушенном состоянии — до 1 нед., в воде — до 10 мес. Концентрация инфекционных вирионов в фекалиях достигает 10^8/мл. Описаны вспышки, возникшие после поедания устриц и морских моллюсков.

Внутрисемейная передача HAV может иметь место не только в развивающихся, но и в развитых странах. Появились данные об увеличении

случаев гепатита А у наркоманов, вводящих наркотики внутривенно. Имеется несколько предположений, объясняющих эти данные. Одно из них заключается в том, что наркотики нередко переправляют в целлофановых мешочках, помещённых в прямую кишку, где наркотик может контаминироваться HAV. Другая версия, которая нуждается ещё в подтверждении, заключается в заражении через кровь. После заражения репликация HAV происходит в тонком кишечнике, после чего через портальную вену вирус проникает в печень.

Одной из особенностей последних лет явились изменения в иммуноструктуре населения к HAV. Специфические противовирусные АТ против HAV обнаруживали в 1980-х годах в Москве у 10% детей в возрасте 0–4 лет; 50,7% — 5–15 лет и 83,7% — более старшего возраста (94% — старше 30 лет). В последние годы в 2,5 раза сократилось число лиц с наличием в крови этих АТ (в Санкт-Петербурге в возрастных группах 20–29 и 30–39 лет с 62% в 1986–1999 гг. до 26% в 2004 г.) [1]. Это стало следствием уменьшения активности эпидемического процесса, сокращения скрытой циркуляции HAV среди детей, которая обеспечивала у них формирование значительной иммунной прослойки. Вместе с тем в гиперэндемичных регионах (Якутия, республики Средней Азии бывшего СССР) у 68,2% детей АТ к HAV попрежнему выявляют уже к 3-му году жизни и у 84,6% взрослых.

В Сибири циркулирует европейский (78,3%) и дальневосточный (21,7%) генотипы HAV. Инкубационный период длится 15–25 сут, в среднем — 3 нед. Клиническое течение лёгкое, а у детей до 5 лет обычно (80% случаев) — асимптоматическое. У взрослых клинические признаки наблюдаются у 50–70% инфицированных. У большинства заболевших имеют место лишь общие неспецифические симптомы: незначительное повышение температуры тела, недомогание, слабость, головная боль, боль в животе, диарея [3].

Отмечаемое сегодня нередкое наслоение гепатита А на предшествующие хронические гепатиты В и С, алкогольную болезнь печени, наркозависимость изменяет клинический облик этой инфекции, утяжеляет течение болезни и её прогноз.

Даже протекающий с желтухой исключительно по клиническим признакам без лабораторной диагностики (обнаружение в крови специфических IgM против HAV, которые появляются за 3 сут до развития клинических симптомов) гепатит А трудно дифференцировать от других вирусных или невирусных гепатитов. Молниеносные формы составляют 0,04–0,10% в основном среди пожилых и, как правило, имеют место на фоне предшествующих хронических заболеваний печени. Продолжительность заболевания 2–3 нед. (в 10% случаев — до полугода) без перехода в хронизацию. Но период выздоровления иногда затягивается. Наблюдаются рецидивы в основном у лиц пожилого возраста. Вне зависимости от форм гепатита А антиген вируса определяется в фекалиях больных за 5–7, а в отдельных случаях — за 10–13 сут до повышения активности АЛТ в крови и продолжается 1–10 сут после повышения АЛТ (рис. 2.3.2).

Повреждение гепатоцитов возникает не за счёт прямого ЦПД на гепатоциты, а в результате иммунопатологических механизмов, в которых принимают участие Т-лимфоциты, способные разрушать инфицированные клетки печени. После инфекции, даже бессимптомной, возникает пожизненный иммунитет. Показано, что в процессе инфекции появляются неспецифические клетки-киллеры, а также CTL, способные лизировать HAV-инфицированные клетки, что, по-видимому, служит важным механизмом выздоровления. Не исключено, что ИФН, продуцируемый CTL при остром гепатите А, также может играть определённую роль в патогенезе и иммунитете. Помимо гуморального, возникает и местный иммунитет в кишечнике.

Специфического лечения не существует. Профилактика заболевания должна быть направлена прежде всего на улучшение общей санитарной культуры населения, санитарных условий приготовления пищи, водоснабжения. Пассивная иммунопрофилактика целесообразна у лиц или контингентов, направляющихся в эндемичные регионы на короткий срок. Дли-

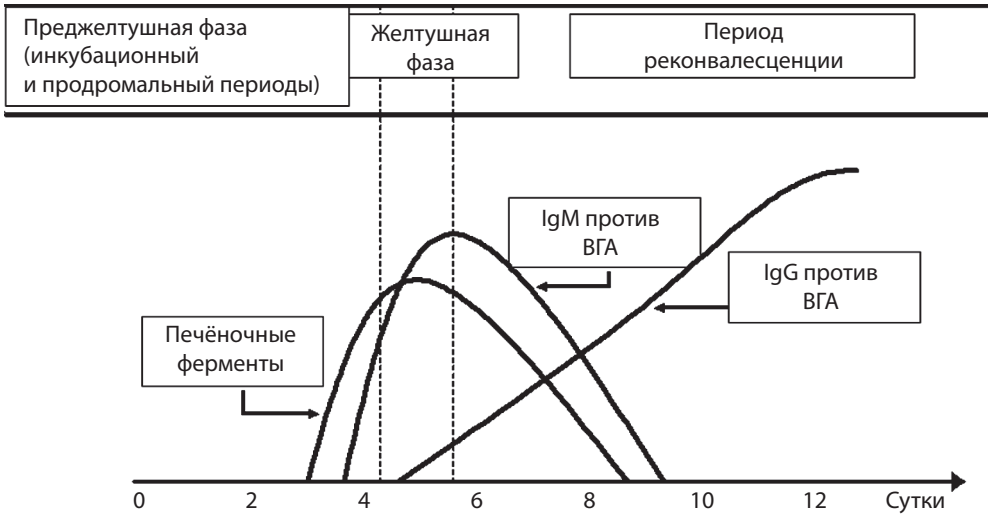


Рис. 2.3.2. Вирусологические и серологические маркеры при HAV-инфекции

тельность защиты при использовании иммуноглобулина в дозе 0,02 мл на 1 кг массы тела около 3 мес. с эффективностью 86%. Разработаны инактивированная, аттенуированная и рекомбинантная вакцина [2, 6, 8].

Длительность поствакцинального периода — до 10 лет. После двукратного введения убитой вакцины АТ образуются у 99% привитых. По международным данным, в КНР применяется живая вакцина из аттенуированных штаммов вируса. С 1997 г. разработана и выпускается отечественная вакцина, используемая при двукратном введении с интервалом 18 мес. АТ появляются на 12–20-е сутки и сохраняются до 20 лет. Индекс эффективности 98%. Вакцины не имеют противопоказаний и могут применяться в любом возрасте. Вакцинация показана для групп повышенного риска заражения: визиты в гиперэндемичные районы, воинские контингенты, воспитатели детских учреждений, медицинские работники и работники в сфере питания [2, 4, 6, 11].

В России зарегистрированы 4 вакцины, одна из них отечественная. Накоплен значительный опыт успешного применения вакцин для профилактики гепатита А при их введении детям в Израиле, ряде областей Италии и Испании, в отдельных штатах США, а в Российской Федерации — в Свердловской обл. Эффективно применение вакцин для купирования вспышек гепатита А (в частности, в Московской, Саратовской обл., в очагах гепатита А в школах Москвы), что трудно достигнуть введением иммуноглобулина. Все использованные в Российской Федерации вакцины были слабореактогенны, поствакцинальных осложнений зарегистрировано не было [2]. В эволюции HAV велико значение рекомбинаций, выявляемых во всех участках генома [7].

Литература

1. *Вирусные* гепатиты в РФ. Аналитический обзор. — СПб., 2005. — Вып. 5. — С. 19–39.
2. *Зверев В.В.* Вакцинопрофилактика вирусного гепатита А // Вакцинация. — 2001. — № 4. — С. 7.
3. *Терновой В.А., Чаусов Е.В., Бондаренко Т.Ю. и др.* Генетическое разнообразие вируса гепатита А в Сибири // Вопр. вирусол. — 2006. — № 1. — С. 23–27.
4. *Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Ершова О.Н. и др.* Характеристика современных проявлений эпидемического процесса гепатита А в Российской Федерации и эффективность вакцинации для профилактики и купирования вспышки этой инфекции // Эпидемиол. и вакцинопроф. — 2006. — № 4. — С. 21–29.
5. *Шаханина И.Л., Осипова Л.А.* Экономический ущерб от гепатита А в Российской Федерации // Эпидемиол. и инф. болезни. — 1999. — № 4. — С. 22–24.

6. *Andre F.E.* Approach to a vaccine against hepatitis A // J. Infect. Dis. — 1995. — V. 171. — P. 33–39.
7. *Belalob I.S., Isaeva O.V., Lukashev A.N.* Recombination in Hepatitis A virus: evidence for reproductive isolation of genotypes // J. Gen. Virol. — 2011. — V. 92. — P. 860–872.
8. *Ceyhan M., Yildirim I., Kurt N. et al.* Differences in Hepatitis A seroprevalence among geographical regions in Turkeys: a need for regional vaccination recommendations // J. Virol. Hepat. — 2008. — V. 15. — Suppl. 2. — P. 69–72.
9. *Faber M.S., Stark K., Behneke S.C. et al.* Epidemiology of Hepatitis A virus infections, Germany, 2007–2008 // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 11. — P. 1760–1768.
10. *Gust I.D.* Epidemiological patterns of hepatitis A in different parts of the world // Vaccine. — 1992. — V. 10. — Suppl. 1. — P. 56–58.
11. *Hadler S.C.* Global impact of hepatitis A virus infection: changing patterns // In: Viral Hepatitis and Liver Disease / Eds. F.B. Hollinger, S.M. Lemon, H.S. Margolis. — Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 1991. — P. 14–20.
12. *Nielsen U.S., Larsen C.S., Howitz M. et al.* Hepatitis A among Danish travelers 1980–2007 // J. Infect. — 2009. — V. 58. — P. 47–52.

2.3.1.9. Ротавирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.12) (*Львов Д.К.*)

Этиологическая связь ротавирусов (*Reoviridae*, *Rotavirus*) с гастроэнтеритами людей выявлена A.Z. Kapikian и соавт. в 1973 г. В бывшем СССР этиология ротавирусных заболеваний определена в период 1973–1974 гг. [1–3, 6]. Вирусы распространены в странах умеренного климата повсеместно, приурочены к холодному времени года (ноябрь–март) с пиком в январе–феврале [5, 20]. В зимнее время ротавирусы вызывают 90% гастроэнтеритов у детей. В мире ежегодно около 18 млн детей заболевают тяжёлой ротавирусной диареей, из которых более миллиона погибает [2, 19, 20, 27]. Свыше 90% ротавирусных заболеваний в мире возникает в Азии и Африке. По последним данным, доля ротавирусной диареи среди госпитализированных детей составляет 22% (в азиатских странах — 45–56%). Ежегодное число погибших снизилось за последние 20 лет до 500 тыс. чел. [10].

Вирус способен длительно сохраняться во внешней среде. Основное значение в заболеваемости людей имеют ротавирусы группы A, связанные с синдромом гастроэнтерита у 30–50% госпитализированных детей. В КНР описаны вспышки среди детей старшего возраста, вызванные реассортантами ротавирусов людей и свиней (группа B). Ротавирусы группы C найдены у 2% госпитализированных детей.

Среди ротавирусов выявлено 12 серотипов VP7 (G) и 13 серотипов VP4 (P). Серотипы G{1..4} особенно часто связаны с диареей у людей и распространены повсеместно; G5 — в Бразилии, Аргентине, Парагвае, Камеруне, Великобритании; G6 — в Италии, Бельгии, Венгрии, Индии, Австралии, США; G8 — часто выделяется в африканских странах и реже в других; G9 — в Бразилии; G10 — в Великобритании, Индии, Таиланде, Бразилии, Парагвае; G11 — Бангладеш; G12 — на Филиппинах, в Таиланде, Индии, Японии, Корее, США, Аргентине, Бразилии [7, 10, 14, 16, 17, 25, 30]. Генотипы P4 и P8 наиболее часто инфицируют людей, причём P8 ассоциируется с G1, G3 и G4, а P4 — с G2. Выявлен случай заражения ребёнка с острым гастроэнтеритом ротавирусом собак G3P3 [12]. Разработаны молекулярно-генетические методы генотипирования ротавирусов [18, 28]. Данные о распространении генотипов необходимо учитывать при выборе адекватной вакцины [7, 10, 21, 22, 26]. Ротавирусы широко распространены среди диких и домашних животных [15].

Наиболее часто болеют дети в возрасте от 3 мес. до 2 лет, максимальная заболеваемость регистрируется в возрастной группе 6–12 мес. [13, 14, 20]. Большинство взрослых имеют АТ, однако диарея может возникнуть и у них, которая часто не сопровождается лихорадочной реакцией [5, 9, 27].

В России частота ротавирусного гастроэнтерита среди детей до 3 лет превышает 60% [2–4, 6]. Изучение патогенеза ротавирусной инфекции на лабораторных моделях показало связь секреторной диареи с неструктурным белком NSP4 [26] (см. пар. 2.1.16). Существуют доказательства участия других белков в развитии энтеротоксической диареи. Ротавирусы поражают эпителий тонкого кишечника [26], вирус реплицируется в эпителиоцитах двенадцатиперстной кишки и верхнего отдела тонкого кишечника.

У детей в фекалиях концентрация вирусных частиц достигает 10^{10}/мкл на 3–8-й неделе инфекции. В ряде клинических наблюдений обнаружена внекишечная локализация ротавируса (печень, почки, сердце, головной мозг) [27].

Инкубационный период составляет 24–72 ч, в редких случаях — 4–7 сут [5]. Начало острое (85%), в ряде случаев постепенное (15%) с продромальными симптомами (слабость, недомогание, головная боль, познабливание). С первых часов болезни появляются боль в животе, урчание и умеренные катаральные явления — ринит, фарингит, сухой кашель. В клинической картине заболевания ведущими являются интоксикация и синдром гастроэнтерита [1, 4–6, 9]. Постоянные симптомы: диарея (98%), рвота (87%) и лихорадка (84%). Стул обильный, пенистый, водянистый, жёлтого или жёлто-зелёного цвета, при лёгком течении консистенция кашицеобразная [5]. Частота и продолжительность диареи зависит от тяжести болезни. Для больных ротавирусным гастроэнтеритом характерна боль в животе, диффузная или с локализацией преимущественно в верхней половине живота. Зачастую боль интенсивная (30%), схваткообразная, сопровождается громким урчанием.

Симптомы интоксикации и дегидратации определяются с первого дня болезни: резкая слабость (53%), головная боль, головокружение (30%). При тяжёлом течении — обморок (20%), коллапс. Продолжительность лихорадочного периода, как правило, не превышает 1–3 сут. Признаки поражения верхних дыхательных путей встречаются примерно у 50% больных [1]. При этом определяется гиперемия слизистой оболочки мягкого нёба, задней стенки глотки и её зернистость. При тяжёлом течении болезни развивается гиповолемия. Потеря жидкости и электролитов при диарее и рвоте у детей младшего возраста приводит к быстрому развитию циркуляторных расстройств, сердечно-сосудистых нарушений. При отсутствии своевременной медицинской помощи возможны летальные исходы через несколько дней после начала заболевания. В группу риска входят дети раннего возраста, а также пациенты старшего возраста с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями [1].

Лечение патогенетическое. Основная цель — борьба с дегидратацией, токсикозом, нарушениями функции сердечно-сосудистой системы. Степень токсикоза и эксикоза у детей определяет тяжесть заболевания [27]. Для пероральной и парентеральной регидратации применяют глюкозо-солевые растворы, дисоль, трисоль, квартасоль. В комплексной терапии ротавирусного гастроэнтерита используют ферментативные препараты, эубиотики, пероральные иммуноглобулиновые препараты (комплексный иммуноглобулиновый препарат и антиротавирусный иммуноглобулин). Для восстановления защитного слизистого барьера кишечника рекомендуется смекта — противодиарейный препарат природного происхождения. Терапевтическая эффективность смекты при назначении её в ранние сроки болезни определяется её адсорбирующим и цитопротективным действием. Антибактериальная терапия не показана. Питание дробное, частое (до 10 раз у детей раннего возраста), обильное питьё (при рвоте рекомендован церукал в возрастных дозировках), безлактозные смеси. Пищу молочную и богатую углеводами следует исключить из-за дефицита лактозы вследствие развивающейся дисахаридазной недостаточности.

Профилактика сводится к общим мероприятиям, правилам личной гигиены. Для вакцинации используются две живые (оральные) вакцины из аттенуированных штаммов вируса, лицензированные более чем в 60 странах [8, 11, 13, 24, 26, 29]. Однако возрастает число выделяемых штаммов, которые вакцины «перекрыть» не могут [11, 23]. Вакцина Rotarix (Glaxo-Smith Kline Biologicals, Belgium) содержит G1P штамм, а RotaTeq (Merck and Co., USA) — 5 bovine-human реассортант, представляющий G{1..4} в ассоциации с P и G6P. Эффективность вакцин показана в отношении наиболее распространённых генотипов G{1..4}. Актуальна оценка эффективности вакцин в отношении вновь выявляемых генотипов вируса, в частности обнаруженного повсеместно генотипа G12, а также генотипа G9.

Литература

1. *Букринская А.Г., Грачёва Н.М., Васильева В.И.* Ротавирусная инфекция. — М.: Медицина, 1989. — 223 с.
2. *Дроздов С.Г., Покровский В.И., Шекоян Н.И. и др.* Ротавирусный гастроэнтерит. — М.: Медицина, 1982. — 157 с.
3. *Львов Д.К.* Вирусы желудочно-кишечного тракта // Вопр. вирусол. — 1997. — № 6. — С. 244–248.
4. *Никитюк Н.П.* Клиническая характеристика эпидемического гастроэнтерита // Врачебное дело. — 1980. — № 12. — С. 21–24.
5. *Покровский В.И., Дроздов С.Г., Машилов В.П. и др.* Клиника эпидемического ротавирусного гастроэнтерита у взрослых // Сов. мед. — 1981. — № 5. — С. 3–5.
6. *Феклисова Л.В., Рытова В.В.* Вирусные и вирусно-бактериальные диареи у детей. — Л.: Медицина, 1980. — 197 с.
7. *Ahmed H.M., Coulter J.B.S., Nakagomi O. et al.* Molecular characterization of Rotavirus Gastroenteritis strains. Iraqi Kurdistan // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 5. — P. 824–826.
8. *Anderson E.J.* Rotavirus vaccines: viral shedding and risk of transmission // Lancet Infect. Dis. — 2008. — V. 8. — P. 642–649.
9. *Anderson E.J., Weber S.G.* Rotavirus infection in adults // Lancet Infect. Dis. — 2004. — V. 4. — № 2. — P. 91–99.
10. *Bresee J., Fang Z.-Y., Wang B. et al.* First report form the Asian Rotavirus surveillance network // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — V. 106 — № 5. — P. 988–995.
11. *Carvalho-Costa F.A., Araujo I.T., de Assis R.M.S. et al.* Rotavirus genotype distribution after vaccine introduction, Rio de Janeiro, Brazil // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 1. — P. 95–97.
12. *De Grazia S., Martella V., Giammanco G. et al.* Canine-origin G3P(3) rotavirus strain in child with acute gastroenteritis // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — № 7. — P. 1091–1093.
13. *Cunliffe N.A., Nakagomi O.* A critical time for rotavirus vaccines // Expert. Rev. Vaccines. — 2005. — V. 4. — P. 521–534.
14. *Endara P., Trueba G., Solberg O.D. et al.* Symptomatic and subclinical infection with Rotavirus P(8)G9, Rural Ecuador // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 13. — № 4. — P. 574–580.
15. *Martella V., Banyani K., Matthijnssen J. et al.* Zoonotic aspects of Rotaviruses // Vet. Microbiol. — 2010. — V. 140. — P. 246–255.
16. *Matthijnssen J., Circlet M., McDonald S.M. et al.* Uniforming of Rotavirus strain nomenclature proposed by the Rotavirus classification working Group (RCWG) // Med. Virol. — 2011. — V. 156. — P. 1397–1413.
17. *Nordgren J., Nitiema L.W., Sharma L.W. et al.* Emergence of unusual G6P (6) Rotavirus in Children, Burkina Faso, 2009–2010 // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 4. — P. 589–597.
18. *Nordgren J., Bucardo F., Svensson L. et al.* Novel light-upon — extension real-time PCR-assay for simultaneous detection, quantification, and genogrouping of group A rotavirus // J. Clin. Microbiol. — 2010. — V. 48. — P. 1859–1865.
19. *Parashar U.D., Burton A., Lanata C.* Global mortality associated with Rotavirus disease among children in 2004 // J. Infect. Dis. — 2009. — V. 200. — Suppl. 1. — P. 9–15.
20. *Parashar U.D., Hummelman E.G., Bresce J.S. et al.* Global illness and deaths caused by Rotavirus diseases in children // Emerg. Infect. Dis. — 2003. — V. 9. — P. 565–572.
21. *Pun S.V., Nakagomi T., Sherchand J.B. et al.* Detection of G12 human Rotaviruses in Nepal // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — № 3. — P. 482–506.
22. *Rahman M., Matthijnssens J., Nahar S. et al.* Characterization of a novel P[25], G11 human group a rotavirus // J. Clin. Microbiol. — 2005. — V. 43. — P. 3208–3212.
23. *Rahman M., Sultana R., Ahmed G. et al.* Prevalence of G2P[4] and G12P[6] Rotavirus, Bangladesh // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — № 1. — P. 18–24.
24. *Ruiz-Palacios G.M., Peres-Schael I., Velasquez F.R. et al.* Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis // New Engl. J. Med. — 2006. — V. 354. — P. 11–22.
25. *Sanchez-Fauquier A., Montero V., Moreno S. et al.* Human Rotavirus G9 and G3 as major cause of diarrhea in hospitalized children, Spain // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 10. — P. 1536–1541.
26. *Santos N., Hoshino Y.* Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implication of an effective rotavirus vaccine // Rev. Med. Virol. — 2005. — V. 15. — P. 29–56.
27. *Shaw R.D., Greenberg H.B.* Rotaviruses: General features // In: Encyclopedia of Virology / Eds. R.G. Webster, A. Granoff. — San Diego: Academic Press, 1994. — V. 3. — P. 1274–1281.
28. *Simmonds M.K., Armah G., Asmah R. et al.* New oligonucleotide primers for Rotavirus strains: strategies for typing previously untypable strains // J. Clin. Virol. — 2008. — V. 42. — P. 368–373.
29. *Vesikari T., Matsas D.O., Dennehy P. et al.* Safety and efficacy of a pentavalent human — bovine (NC3) reassortant rotavirus vaccine // New Engl. Med. — 2006. — V. 354. — P. 23–33.
30. *Yamamoto D., Kawaguchiya M., Ghosh S. et al.* Detection and full genomic analyses of G-6P(9) human Rotavirus in Japan // Virus. Genes. — 2011. — V. 43. — P. 215–223.

2.3.1.10. Саповирусный гастроэнтерит (см. пар. 1.2.2.5.7) (*Львов Д.К.*)

Род *Sapovirus* сем. *Caliciviridae* включает единственный вирус Саппоро (SV — Sapporo virus), который разделяется на 5 генотипов, из которых G-I, G-II, G-IV и G-V вызывают гастроэнтериты у людей, преимущественно у детей раннего возраста [4, 7, 11]. Вирусы генотипа G-III могут быть причиной инфекционного заболевания у свиней [6].

Распространяются саповирусы главным образом фекально-оральным путём через контаминированные воду и продукты питания, реже респираторно [6]. Вспышки заболевания встречаются повсеместно, но существенно реже по сравнению с норовирусными гастроэнтеритами [8]. Описаны случаи внутригоспитальной инфекции у взрослых [10]. Наиболее частыми симптомами заболевания у взрослых являются диарея (70–90%), абдоминальные боли (30%), рвота (40–70%), изредка лихорадка (3%); длительность заболевания — 3–10 сут [7, 8, 14]. У детей во время спорадически возникших вспышек обычно наблюдается легкопротекающий гастроэнтерит.

Выявлены несколько типов рекомбинантных вирусов как внутри, так и вне генетических групп [1, 3, 12]. Исключением пока является G-IV, для вирусов которых рекомбинанты пока не были обнаружены. Распространение представителей этой группы меньше в сравнении с другими группами [13].

Для диагностики используется ОТ-ПЦР и ПЦР-РВ [9, 10].

Литература

1. *Bucardo F., Carlsson B., Nordgren J. et al.* Suscepti bi lity of children to Sapovirus infections, Nicaragna, 2005–2006 // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 11. — P. 1875–1878.
2. *Chanit W., Thongprachum A., Khamrin P. et al.* Intergenogroup recombinant Sapovirus in Japan, 2007–2008 // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 7. — P. 1084–1087.
3. *Farcas T., Deng X., Ruiz-Palacios G. et al.* Development of an enzyme, immunoassay for detection of Sapovirus — specific antibodies and its application in a study of seroprevalence in children // J. Clin. Microbiol. — 2006. — V. 44. — P. 3674–3679.
4. *Hansman G.S., Oka T., Katayama K. et al.* Human Sapoviruses: genetic diversity, recombination and classification // Rev. Med. Virol. — 2007. — V. 17. — P. 133–141.
5. *Hansman G.S., Oka T., Sakon N. et al.* Antigenic diversity of human Sapoviruses // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — P. 1519–1525.
6. *Hansman G.S., Sano D., Ueki Y. et al.* Sapovirus in water, Japan // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — P. 133–135.
7. *Hassan-Rios E., Torres P., Munoz E. et al.* Sapovirus gastroenteric in preschool center, Puerto-Rico, 2011 // Emerg. Infect. Dis. — 2013. — V. 19. — № 1. — P. 174–175.
8. *Ike A.C., Hartelt K., Oehme R.M. et al.* Detection and characterization of Sapoviruses in outbreaks of gastroenteritis in South West Germany // J. Clin. Virol. — 2008. — V. 43. — P. 37–41.
9. *Johansson P.J., Bergentoft K., Larsson P. A. et al.* A nosocomial Sapovirus — associated outbreak of gastroenteritis in adults // Scand. J. Infect. Dis. — 2005. — V. 37. — P. 200–204.
10. *Mikula C., Springer B., Reichart S. et al.* Sapovirus in adults in rehabilitation center, Upper Austria // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 7. — P. 1186–1187.
11. *Oka T., Katayama K., Hansman G.S. et al.* Detection of human Sapovirus by real-time reverse transcription — polymerase chain reaction // J. Med. Virol. — 2006. — V. 78. — P. 1347–1353.
12. *Okada M., Yamashita Y., Oseto M. et al.* The detection of human sapoviruses with universal and genogroup — specific primers // Arch. Virol. — 2006. — V. 151. — P. 2503–2509.
13. *Pang X.L., Lee B.E., Tyrrell G.J. et al.* Epidemiology and genotypes analyses of Sapovirus associated with gastroenteritis outbreaks in Alberta, Canada // J. Infect. Dis. — 2009. — V. 199. — P. 547–551.
14. *Phan T.G., Khamrin P., Quang T.D. et al.* Emergence of intragenotype recombinant Sapovirus in Japan // Infect. Genet. Evol. — 2007. — V. 7. — P. 542–546.
15. *Phan T.G., Tring Q.D, Yagyu F. et al.* Emergence of rare Sapovirus genotype among infants and children with acute gastroenteritis in Japan // Europ. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2007. — V. 20. — P. 21–27.
16. *Wu F.-T., Oka T., Takeda N. et al.* Acute gastroenteritis caused by G1/2 Sapovirus, Taiwan, 2007 // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 7. — P. 1169–1171.

2.3.1.11. Норовирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.7) (*Львов Д.К.*)

Род *Norovirus* сем. *Caliciviridae* включает единственный вирус Норфолк (NV — Norwalk virus),

который объединяет в себе большое количество ранее самостоятельных Норфолкподобных вирусов человека и животных. Норовирусные гастроэнтериты по частоте занимают 2-е место (14–17%) после ротавирусных (60–73%) среди острых кишечных инфекций человека [5, 6, 11, 15, 16, 18, 19, 22, 23, 24, 27, 31]. Выявлена гибель содержащегося в неволе африканского льва, инфицированного норовирусом 4-го генотипа [12]. Установлена близость норовирусов человека и свиней [29].

Особенно широко Норфолк-инфекция распространена в США, Великобритании, Австралии, Японии, на Гавайских о-вах. Регистрируются спорадические случаи, массовые вспышки и очаги в семьях и закрытых коллективах. В Европе вспышки чаще распространяются в больницах (40–50%) и домах престарелых (26–39%) [1]. В сентябре–октябре 2012 г. в восточной части Германии возникла обширная эпидемическая вспышка среди детей дошкольного и школьного возраста, охватившая около 10 тыс. чел. Описаны вспышки на круизных судах [7] при употреблении устриц, в которых возбудитель сохраняется до нескольких недель и обладает способностью к размножению [10]. Норовирусы накапливаются также в ягодах, овощах, птице и мясных продуктах. Определенную роль в передаче инфекции играет инфицированный персонал пищеблоков. В Москве частота норовирусной инфекции среди госпитализированных с острой кишечной инфекций детей составила 6,4% [1]. В США число вспышек острой кишечной инфекций, этиологически связанных с норовирусами, достигает 50% при 1% госпитализации заболевших.

Механизм передачи вируса фекально-оральный. Реализуется контактно-бытовой, пищевой и водный путь передачи возбудителя. Как правило, при вспышках в лечебных учреждениях основным путём заражения является контактно-бытовой, а при массовых вспышках доминирует пищевой [4, 7, 9, 14]. Возникновение вспышек возможно также из-за загрязнения и накопления вируса в источниках питьевой воды [7].

Норовирусные инфекции возникают во всех возрастных группах, но чаще (80%) болеют дети, заболеваемость среди взрослых не превышает 3%. Описаны разные варианты возбудителя [21], но чаще гастроэнтериты у детей связаны с 1-м генотипом. Сезонность — осенне-зимняя.

Патогенез изучен только при экспериментальной инфекции у добровольцев. Поражаются преимущественно проксимальные отделы тонкой кишки (двенадцатиперстной, реже толстой и тонкой). Норовирусы размножаются в зрелых столбчатых эпителиоцитах кишечных ворсинок, вызывают гибель абсорбтивных клеток и секрецию жидкости клетками кишечных желёз. Преобладание секретирующих процессов над абсорбционными приводит к развитию диареи. Отмечается снижение ферментативной активности клеток щеточной каёмки и развитие вторичной дисахаридазной недостаточности. Морфологические изменения в клинике, возникающие при норо-, рота- и коронавирусных инфекциях, сходны.

Инкубационный период составляет 12–24 ч, нередко длится 48 ч. Клиническая картина характеризуется триадой симптомов: лихорадка, рвота и диарея. Начало заболевания острое, лихорадка непродолжительная, интоксикация слабая, рвота повторная (3–5 раз). Ведущий симптом в клинической картине — диарея. Стул появляется к концу 1-х – началу 2-х суток, носит водянистый характер, иногда с примесью слизи, без запаха. Частота стула 2–10 раз/сут. Нормализация происходит в основном на 2-е сутки, реже — к 5-м суткам. Диарея сопровождается болью в животе, у $^1/_3$ больных отмечается урчание [1]. Особенностью течения норовирусного гастроэнтерита у детей 1-го года жизни является отсутствие лихорадочной реакции [1]. Значимого дефицита массы тела при адекватной терапии нет. Клиническая картина норовирусной инфекции у взрослых сходна с течением болезни у детей.

Разработана отечественная ОТ-ПЦР-диагностика для обнаружения вгРНК в копрофильтратах, с успехом применяется ПЦР-РВ [3, 8]. Для детекции специфических противовирусных АТ в сыворотке крови используется ИФА [1]. Диагностическое значение имеет выделение вируса в клеточных линиях [24].

Лечение патогенетическое, включает диетотерапию, регидратационную и иммунотерапию [1]. Учитывая дисахаридазную недостаточность, из диеты следует исключать молочные продукты, хлебные и кондитерские изделия. Детям первого года жизни рекомендуются молочные безлактозные смеси. Регидратационная терапия включает глюкозо-солевые растворы, регидрон, цитроглюкосолан. Показана смекта, способствующая элиминации вируса из кишечника, лактосодержащие пробиотики и ферментативные препараты. Иммунотерапия проводится с помощью комплексного иммуноглобулинового препарата при среднетяжёлой форме болезни.

Норовирусы являются причиной возникновения вспышек кишечных инфекций у свиней и КРС [13, 17, 25, 30, 32]. Активно изучается эволюция норовирусов [20, 21, 26, 28].

Литература

1. *Калицивирусная* инфекция: клиника, диагностика, лечение: Мет. рек. — М., 2006. — 19 с.
2. *Мухина А.А., Шипулин Г.А., Боковой А.Г. и др.* Первый опыт изучения калицивирусной инфекции у детей в Москве // Вопр. вирусол. — 2002. — № 6. — С. 33–37.
3. *Boxman I.L., Tilburg J.J., Locke N.A. et al.* An efficient and rapid method for recovery of Norovirus from food associated with outbreaks of gastroenteritis // J. Food Prot. — 2007. — V. 70. — P. 504–508.
4. *Chan M.C.W., Sung J.J.Y., Lan R.K.Y. et al.* Fecal viral load and Norovirus-associated Gastroenteritis // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 8. — P. 1278–1280.
5. *Glass R.I., Parashar U.D., Estes M.K.* Norovirus gastroenteritis // New Engl. J. Med. — 2009. — V. 361. — P. 1776–1785.
6. *Hall A.J., Rosenthal M., Gregoricus N. et al.* Incidence of acute gastroenteritis and role of Norovirus, Georgia, USA, 2004–2005 // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 8. — P. 1381–1389.
7. *Isakbaeva E.T., Widdowson M.A., Beard R.S. et al.* Norovirus transmission on cruise ship // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 1. — P. 154–157.
8. *Kageyama T., Kojima S., Shinohara M. et al.* Broadly reactive, highly sensitive assay for Norwalk-like viruses based on real-time quantitative reverse transcription-PCR // J. Clin. Microbiol. — 2003. — V. 41. — P. 1548–1557.
9. *Kroneman A., Verhoef L., Harris J. et al.* Analyses of integrated virological and epidemiological reports of Norovirus outbreaks collected within the food borne viruses in Europe network from 1 July to 30 June 2006 // J. Clin. Microbiol. — 2008. — V. 46. — P. 2959–2965.
10. *Le Guyader F.S., Loisy F., Atmar R.L. et al.* Norwalk virus-specific binding to oyster digestive tissues // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 6. — P. 931–936.
11. *Lopman B., Vennema H., Kohli E. et al.* Increase in viral gastroenteritis outbreak in Europe and epidemic spread of new norovirus variant // Lancet. — 2004. — V. 363. — P. 682–888.
12. *Martella V., Campolo U., Lorusso E. et al.* Norovirus in captive lioncub (Pantera leo) // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — № 7. — P. 1071–1073.
13. *Mattison K., Shukla A., Cook A. et al.* Human Noroviruses in swine and cattle // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 13. — P. 1184–1188.
14. *Maunula L., Miettinen I.I., Bonsdorff C.-H.* Norovirus outbreaks from drinking water // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 11. — P. 1716–1721.
15. *Papaventsis D.C., Dove W., Gunliffe N.A. et al.* Norovirus infection in children with acute gastroenteritis, Madagascar, 2004–2005 // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — № 6. — P. 908–911.
16. *Patel M.M., Hull A.J., Vinje J. et al.* Norovirus: a comprehensive review // J. Clin. Virol. — 2009. — V. 44. — P. 1–8.
17. *Radford A.D., Gaskell R.M., Hart C.A.* Human norovirus infection and the lessons from animal caliciviruses // Curr. Opin. Infect. Dis. — 2004. — V. 17. — P. 471–478.
18. *Shirato H., Ogawa S., Ito H. et al.* Noroviruses distinguish between type 1 and type 2 histoblood group antigens for bindings // J. Virol. — 2008. — V. 82. — P. 10756–10767.
19. *Shirato-Horikoshi H., Ogawa S., Wakita T. et al.* Binding activity of Norovirus and Sapporo virus to histoblood group antigens // Arch. Virol. — 2007. — V. 152. — P. 457.
20. *Siebenga J., Lemey P., Kosakovsky P. et al.* Phylodinamics reconstruction reveals Norovirus GII.4 epidemic expansion and their molecular determinants // PLoS. Pathol. — 2010. — V. 6. — № 5. — P. e1000884.
21. *Siebenga J.J., Vehnema H., Renckens B. et al.* Epochal evolution of GII.4 Norovirus capsid proteins from 1995 to 2006 // J. Virol. — 2007. — V. 81. — P. 9932–9941.
22. *Sivapalasingam S., Friedman C.R., Cohen L. et al.* Fresh produce: a growing cause of outbreaks of food-borne illness in the United States 1973 through 1977 // J. Food Prof. — 2004. — V. 67. — P. 2342–2353.
23. *Srikantiah P., Bodager D., Toth B. et al.* Internet-based investigation of multistate salmonellosis outbreak // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — P. 610–612.
24. *Straub T.M., Zu Bentrup K.H., Orosz-Coghlan P. et al.* In vitro cell culture infectivity assay for human

Noroviruses // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — № 3. — P. 396–403.
25. *Van der Poelm W.H., Vinje J., Van der Heide R. et al.* Norwalk-like calicivirus genes in from animals // Emerg. Infect. Dis. — 2000. — V. 6. — P. 36–41.
26. *Vega E., Vinjie J.* Novel GII.12 Norovirus strain, United States, 2009–2010 // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 8. — P. 1516–1518.
27. *Verholt L., Kouyos R.D., Vennema H. et al.* At integrated approach to identifying international foodborne Norovirus outbreaks // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 3. — P. 412–418.
28. *Verholt L., Vennema H., van Pelt W. et al.* Use of Norovirus genotype profiles to differentiated origins of foodborne outbreaks // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 4. — P. 617–624.
29. *Vidal R., Solari V., Mamani N. et al.* Caliciviruses and food borne gastroenteritis, Chile // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 7. — P. 1134–1135.
30. *Wang Q.-H., Han M.G., Cheethman S. et al.* Porcine Noroviruses related to human Noroviruses // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — P. 1874–1881.
31. *Widdowson M.-A., Sulka A., Bulens S.N. et al.* Norovirus and food borne disease, United States, 1991–2000 // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 1. — P. 85–102.
32. *Zheng D.-P., Ando T., Frankhauser R.L. et al.* Norovirus classification and proposed strain nomenclature // Virology. — 2006. — V. 346. — P. 312–323.

2.3.1.12. Гепатит Е (см. пар. 1.2.2.5.5)

(*Шахгильдян И.В., Львов Д.К.*)

Вирус гепатита Е (HEV — hepatitis E virus) относится к сем. *Hepeviridae* роду *Hepevirus*, имеет убиквитарное распространение, но гиперэндемичные территории расположены в странах Южной, Центральной, Юго-Восточной Азии, Африки, Латинской Америки с высокой плотностью населения, жарким климатом, дефицитом пресной воды и плохим водоснабжением [1, 5, 23, 35]. Установлены по крайней мере 4 генотипа HEV человека: HEV-1 распространён в Юго-Восточной, Центральной и Южной Азии, Африке; HEV-2 — в Мексике, Африке; HEV-3 — в Европе, Австралии, Новой Зеландии, Северной Америке, Аргентине; HEV-4 — на юге Китая и в ряде стран Европы. Для других стран, включая Россию, характерна спорадическая заболеваемость, в основном за счёт импортируемых случаев [3, 4, 14].

Особая роль по выяснению этиологии гепатита Е принадлежит М.С. Балаяну (см. рис. 1.1.31), имевшему в крови в высоком титре АТ к HAV и показавшему в 1981 г. в опыте самозаражения экстрактами фекалий 9 больных гепатитом ни А, ни В возникновение желтушной формы гепатита Е [1, 11, 12]. Но ещё Е.А. Пакторисом (см. рис. 1.1.29) описана своеобразная вспышка «эпидемического гепатита» в 1955–1956 гг. в Киргизской ССР, имевшая все характерные черты гепатита Е (в частности, высокие, до 16–20%, показатели летальности у заболевших беременных женщин) [6]. Вирус способен преодолевать плацентарный барьер, вызывать гибель плода и неонатальные заболевания [2, 4].

Источниками HEV служат больные желтушной и безжелтушной формами. Наибольшую опасность больные гепатитом Е представляют в первые дни болезни, до появления желтухи. После проявления этого «оптического» симптома (даже в самые первые дни желтушного периода) HEV в фекалиях больных методом иммунной ЭМ удаётся обнаружить лишь в 2–10% случаев. Заражение происходит фекально-оральным путём при высоких заражающих дозах, преимущественно через контаминированную фекалиями воду [2, 4]. Контактная передача HEV осуществляется редко, с чем связана низкая очаговость в семьях больных. Взрывообразно возникающие эпидемии могут охватывать десятки тысяч людей. В Среднеазиатском регионе бывшего СССР эпидемический сезон совпадает со временем сбора хлопка, когда сборщики особенно остро испытывают дефицит пресной воды. Описаны вспышки гепатита Е на круизных суднах [38].

Вспышки гепатита Е в среднеазиатских республиках бывшего СССР имели ряд общих отличительных эпидемиологических черт [7, 8]. Важнейшими из них являлись: 1) взрывообразный характер заболеваемости; 2) своеобразная возрастная структура заболевших с преимущественным поражением лиц 15–29 лет, подавляющее большинство (95–98%) из которых имели в крови «анамнестические» IgG против HAV; 3) незначительная очаговость в семьях; 4) подъём заболеваемости начиная с летних

месяцев (т.е. с периода наибольшего водопотребления); 5) резко выраженная неравномерность территориального уровня заболеваемости, отчётливая зависимость между состоянием коммунального благоустройства (прежде всего санитарным состоянием источников питьевого водоснабжения) и показателями заболеваемости; 6) высокие (до 13–19% и даже 22%) показатели летальности среди заболевших беременных женщин (главным образом, во второй половине беременности) [3, 9, 12]. Все вспышки гепатита Е явились результатом реализации водного пути передачи вируса и возникли как следствие употребления населением контаминированной HEV питьевой воды.

Инкубационный период 2–9 нед. (в среднем 6 нед.). Соотношение желтушных и безжелтушных форм 1:10–25. Установлена возможность хронизации инфекции [10, 18]. Выявлена связь с развитием тяжёлой неврологической патологии [18, 19, 21, 24, 30], в том числе у ВИЧ-инфицированных пациентов [17, 18]. Заболевание протекает тяжелее при ко- и суперинфекции у носителей HBV. Клиническое течение обычно легче в сравнении с гепатитом А без перехода в хроническое течение; цирроз, гепатокарцинома не описаны. Летальность менее 1%, за исключением беременных женщин (особенно на последней трети срока беременности), у которых летальность достигает 15–40%. Часто наблюдается гибель плода. При тяжёлых формах гепатита Е у беременных развивается геморрагический синдром (41%) с обильными желудочными и маточными кровотечениями, гемоглобинурия (90%), острая печёночная недостаточность (48%) с задержкой суточного диуреза [2, 7].

Специфическая диагностика гепатита Е основана на обнаружении вгРНК возбудителя с помощью ОТ-ПЦР, а также выявлении специфических противовирусных IgM и IgG методом ИФА.

Профилактика гепатита Е должна быть направлена прежде всего на снабжение населения качественной питьевой водой. Для профилактики среди беременных женщин используется специфический иммуноглобулин. Применение в одном из Среднеазиатских регионов бывшего СССР с высоким уровнем заболеваемости гепатитом Е этого препарата (приготовленного из крови проживающих там доноров крови, а также лиц, перенесших эту инфекцию) у 135 беременных женщин позволило лишь у одной (0,7%) из них зарегистрировать манифестную форму гепатита Е через 5 мес. после его введения. В аналогичной по количеству группе сравнения желтушную форму гепатита Е диагностировали у 4 беременных женщин (3%) через 3 и 4 мес. после введения им противокоревого иммуноглобулина. У всех 5 заболевших гепатитом Е этот диагноз подтвердили обнаружением в крови специфических противовирусных IgM против HEV и отсутствием серологических маркёров других типов вирусных гепатитов. Созданы и выпускаются эффективные убитые вакцины, разрабатываются рекомбинантные живые вакцины [22, 33].

Естественный резервуар HEV находится в природе [28, 31, 33, 34, 43, 45]. HEV циркулирует в популяциях свиней, которые служат, повидимому, постоянным источником заражения людей. АТ против антигенов HEV обнаружены у многих позвоночных: сельскохозяйственных животных, птиц, грызунов, оленей [41]. От птиц выделен вирус гепатита Е птиц (AHEV — avian hepatitis E virus). В Венгрии описан новый генотип вируса, вызывающий у кур синдром увеличения печени и селезёнки (BLSD — big liver and spleen disease) [13]. Показана возможность экспериментального заражения приматов вариантами HEV человеческого и свиного происхождения. Выделенные во Франции от домашних и диких кроликов штаммы HEV генотипов {1..4} были практически идентичны человеческим вариантам этого вируса [23]. В Германии, США (Алеутские о-ва, Калифорния, Флорида, Теннесси, Техас) от диких крыс *Rattus rattus* и *R. norvegicus* многократно изолированы штаммы вируса гепатита Е крыс (RatHEV — rat hepatitis E virus) [26].

Описаны случаи заражения людей HEV генотипа 4 при поедании сырого или недостаточно прожаренного мяса свиней [14, 20, 22, 28, 29, 37, 45].

Обращает на себя внимание обнаружение в последние годы у 0,6–4,0% первичных доно-

ров крови и беременных женщин, проживающих в неэндемичных регионах Российской Федерации, антител к HEV при их определении методом ИФА. При этом манифестные формы этой инфекции там зарегистрированы не были. Вопрос о природе этих антител остаётся открытым и нуждается в дальнейшем изучении [5].

Активно изучается эволюция HEV [15, 26, 30, 36, 37, 41], разработаны вакцины [25, 32, 35, 36].

Литература

1. *Балаян Б.С.* Вирусный гепатит // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колонопроктол. — 1995. — № 2. — С. 33–37.
2. *Львов Д.К.* Вирусные гепатиты от A до G и далее // ЖМЭИ. — 1997. — № 1. — С. 70–77.
3. *Фёдорова О.Е., Алаторцева Г.И., Павлов Н.Н. и др.* Частота встречаемости антител к вирусу гепатита Е у населения различных климатогеографических зон Российской Федерации // Вопр. вирусол. — 2004. — № 2. — С. 4–7.
4. *Онищенко Г.Г., Фаворов М.О., Львов Д.К.* Распространение и этиологическая структура вирусных гепатитов в климатогеографической зоне высокого риска инфицирования // ЖМЭИ. — 1992. — № 11. — С. 22–24.
5. *Михайлов М.И., Замятина Н.А., Полещук В.Ф.* Вирусный гепатит Е. Проблемы изучения // Вопр. вирусол. — 2005. — № 3. — С. 20–22.
6. *Пакторис Е.Л.* Заболеваемость эпидемическим гепатитом и его исходы у беременных // В сб.: Тр. VIII Респуб. съезда медработников Киргизской ССР. — Фрунзе, 1959. — С. 126–133.
7. *Фаворов М.О., Шахгильдян И.В., Яшина Т.Л. и др.* Характеристика вспышки гепатита ни А, ни В с фекально-оральным механизмом передачи // Журн. микробиол. — 1990. — № 11. — С. 37–44.
8. *Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г., Счастный Э.И. и др.* Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики энтеральных вирусных гепатитов // Журн. микробиол. — 1994. — № 5. — С. 20–26.
9. *Aggarwal R.* Hepatitis E and pregnancy // Indian J. Gastroenterol. — 2006. — V. 26. — P. 3–5.
10. *Atiq M., Shire N.J., Barret A. et al.* Hepatitis E virus antibodies in patients with chronic liver disease // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 3. — P. 479–481.
11. *Balayan M.S.* Epidemiology of Hepatitis E virus infection // J. Viral. Hepat. — 1997. — V. 4. — P. 155–165.
12. *Balayan M.S.* Type hepatitis: state of art // Int. J. Infect. Dis. — 2007. — V. 2. — P. 113–120.
13. *Banyai K., Toth A.G., Ivanics E. et* al. Putative novel genotype of avian Hepatitis E virus, Hungary, 2010 // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — P. 1365–1368.
14. *Berto A., Martelli F., Grierson S. et al.* Hepatitis E virus in pork food chain, United Kingdom. 2009–2010 // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — P. 1358–1360.
15. *Caridad M., Villalba M., Angeles L. et al.* Hepatitis E virus genotype 1, Cuba // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 6. — P. 1320–1322.
16. *Clemente-Casares P., Pina S., Buti M. et al.* Hepatitis E virus epidemiology in industrialized countries // Emerg. Infect. Dis. — 2003. — V. 9. — № 4. — P. 448–454.
17. *Crum-Cianflone N.F., Curry J., Drobenius J. et al.* Hepatitis E virus infection in HIV-infected persons // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 3. — P. 502–506.
18. *Dalton H.R., Bendall R.P., Keane F.E. et al.* Persistent carriage of Hepatitis E virus in patients with HIV infection // New Engl. J. Med. — 2009. — V. 361. — P. 1025–1027.
19. *Despierres L.-A., Kaphan E., Attarian Sh. et al.* Neurologic disorders and Hepatitis E, France, 2010 // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 8. — P. 1510–1512.
20. *Di Bartolo I., Diez-Valcarce M., Vasickova P. et al.* Hepatitis E virus in pork production chain in Czech Republic, Italy and Spain, 2010 // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — P. 1282–1289.
21. *Fong F., Illahi M.* Neurologic amyotrophy associated with Hepatitis E virus // Clin. Neurol. Neurosurg. — 2008. — V. 111. — P. 193–195.
22. *Huang F.F., Haqshenas G., Guenette D.K. et al.* Detection by reverse transcription-PCR and genetic characterization of field isolates of swine hepatitis E virus from pigs in different geographic regions of the United States // J. Clin. Microbiol. — 2001. — V. 40. — P. 1326–1322.
23. *Izopet J., Dubois S.M., Bartagnoli S. et al.* Hepatitis E virus in rabbits and evidence of a closely related strain in humans, France // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — P. 1274–1281.
24. *Kamar N., Bendall R.P., Peron J.M. et al.* Hepatitis E virus and neurologic disorders // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 2. — P. 173–179.
25. *Labrique A.B., Sikder S.S., Krain L.J. et al.* Hepatitis E, a vaccine-preventable cause of maternal deaths // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — P. 1401–1404.
26. *Lack J.B., Volk K., Van Den Bussche R.A.* Hepatitis E virus genotype 3 in wild rats, United States // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — P. 1268–1273.
27. *Lam W.-Y., Chan R.C.W, Sung J.J.Y. et al.* Genotype distribution and sequence variation of Hepatitis E

virus, Hong Kong // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 5. — P. 792–794.
28. *Li T.-C., Chijiwa K., Sera N. et al.* Hepatitis E virus transmission from wild boar meat // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 12. — P. 1958–1960.
29. *Li R.-C., Ge S.-X., Li Y.-P. et al.* Seroprevalence of Hepatitis E virus infection rural Southern People's Republic of China // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 11. — P. 1682–1688.
30. *Loly J.P., Rikir E., Seivert M. et al.* Guillain—Barre syndrome following Hepatitis E // World J. Gastroenterol. — 2009. — V. 15. — P. 1645–1647.
31. *Lu L., Li C., Hagedorn C.H.* Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonoses // Rev. Med. Viral. — 2006. — V. 16. — P. 5–36.
32. *Pagliusi S.* Worlds first hepatitis E vaccine approved in China // WHO Global Immunization News. — January 31, 2012.
33. *Pina S., Buti M., Cotrina M. et al.* HEV identified in serum from humans with acute hepatitis and in sewage of animal origin in Spain // J. Hepatol. — 2000. — V. 33. — P. 826–253.
34. *Ponoda H., Abe M., Sugimoto T. et a*l. Prevalence of hepatitis E virus (HEV) infection in wild bears and deer and genetic identification of a genotype 3 HEV from a bear in Japan // J. Clin. Microbiol. — 2004. — V. 42. — P. 5371–5374.
35. *Purcell R.H., Nguen H., Shapiro M. et al.* Pre-clinical immunogenicity and efficacy trial of a recombinant hepatitis E vaccine // Vaccine. — 2003. — V. 21. — P. 2607–2617.
36. *Rein D.V., Stevens G., Theaker J. et al.* The global burder of hepatitis E virus // Hepatology. — 2012. — V. 55. — P. 988–997.
37. *Renou C., Cadranel J.-F., Bourliere M. et al.* Possible zoonotic transmission of hepatitis E from pet pig to its owner // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — № 7. — P. 1094–1096.
38. *Said B., Ijaz S., Kafatos G. et al.* Hepatitis E outbreak on cruise ship // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 11. — P. 1738–1744.
39. *Schlauder G.G., Mushahwar I.K.* Genetic heterogenicity of Hepatits E virus // J. Med. Virol. — 2001. — V. 65. — P. 282–292.
40. *Takahachi K., Okamoto H., Abe N. et al.* Virulent strain of Hepatitis E virus genotype 3, Japan // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 5. — P. 704–709.
41. *Tandon B.N., Acharya S.K.* Hepatitis E virus. — New Delhi: Atropical gastroenterology publ., 1995. — 2152 p.
42. *Tei S., Kitajima N.B., Takahashi K., Moshiro S.* Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings // Lancet. — 2003. — V. 362. — P. 311–373.
43. *Wang Y.C., Zhang H.Y., Xia N.S. et al.* Prevalence isolation and partial sequence analysis of hepatitis E virus from domestic animals in China // J. Med. Virol. — 2002. — V. 67. — P. 516–521.
44. *Zhang W., He Y., Wang H. et al.* Hepatitis E virus genotype diversity in Eastern China // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 10. — P. 1630–1632.
45. *Zheng Y., Ge S.X., Zhang J. et al.* Swine are a principal source of hepatitis E virus infection in eastern China // J. Infect. Dis. — 2006. — V. 193. — P. 1643–1649.

2.3.1.13. Саффолдвирусный гастроэнтерит (см. пар. 1.2.2.3.4) (*Львов Д.К.*)

Вирус Саффолд (SAFV — Saffold virus), изолированный в 2007 г. M.S. Jones и соавт. из стула лихорадящего 8-месячного ребёнка [6], относится к роду *Cardiovirus* сем. *Picornaviridae*. Также к этому же роду принадлежит вирус Тейлера мышей (TMEV — Theiler's murine encephalomyelitis virus), теравирус крыс (TRV — Theiler-like rat virus), вирус энцефаломиокардита (EMCV — encephalomyocarditis virus) и изолированные в России вирусы Вилюйского энцефаломиелита человека (VHEV — Vilyuisk human encephalomyelitis virus) [8], лихорадки долины Сырдарьи (SDVFV — Syr-Darya Valley fever virus) (см. пар. 1.2.2.3.4), Сихотэ-Алинь (SAV — Sikhote-Alin virus).

TMEV способен вызывать у мышей заболевания ЦНС, а некоторые его варианты ассоциируются с персистирующей инфекцией и множественным склерозом [2, 7]. TRV изолирован от крыс. EMCV может быть причиной возникновения энцефалита и миокардита у некоторых животных [10].

Вирус Саффолд распространён повсеместно и способен вызывать тяжёлые заболевания у детей младшего возраста [1, 3, 9, 13] с явлениями гастроэнтерита и, возможно, поражениями респираторного тракта [5]. Выявлена циркуляция по крайней мере трех генетических линий [4, 11, 12]. Роль вируса в патологии человека нуждается в дальнейших исследованиях.

Литература

1. *Blinkova O., Kapoor A.V., Victoria J. et al.* Cardioviruses are genetically diverse and cause common enteric infections in South Asian children // J. Virol. — 2009. — V. 83. — P. 4631–4641.

2. *Brahic M., Bureau J.F., Michiels T.* The genetics of the persistent infection and demyelization disease by Theilers virus // Annu. Rev. Microbiol. — 2005. — V. 59. — P. 279–298.
3. *Dagan R., Menegus M.A.* Non polio enteroviruses and the febrile infant // In: Human enterovirus infections / Ed. H.A. Rotbart. — Washington: ASM Press, 1995. — P. 239–254.
4. *Drexler J.F., Luna L.K., Stocker A. et al.* Circulation of 3 lineages of a novel Saffold cardiovirus in humans // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — P. 1398–1405.
5. *Itagaki T., Abiko C., Ikeda T. et al.* Sequence and phylogenetic analyses of Saffold cardiovirus from children with exudative tonsillitis in Yamagata, Japan // Scan. J. Infect. Dis. — 2010. — V. 2. — P. 950–952.
6. *Jones M.S., Lukashov V.V., Ganac R.D. et al.* Discovery of a novel human picornavirus in a stool sample from a pediatric patient presenting with fever of unknown origin // J. Clin. Microbiol. — 2007. — V. 45. — P. 2144–2150.
7. *Liang Z., Kumar A.S., Jones M.S. et al.* Phylogenetic analyses of the species Theilovirus: emerging murine and human pathogens // J. Virol. — 2008. — V. 82. — P. 11545–11554.
8. *Lipton H.L.* Human Vilyusk encephalitis // Rev. Med. Virol. — 2008. — V. 18. — P. 347–352.
9. *Nillsen A.Ch., Böttiger L., Banner J. et al.* Serious invasive Saffold virus infections in children, 2009 // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 1. — P. 7–12.
10. *Reddacliff L.A., Kirkland P.D., Hartley W.J. et al.* Encephalomyocarditis virus infections in an Australian zoo.// J. Zoo Wldl. Med. — 1997. — V. 28. — P. 153–157.
11. *Ren L., Gonzalez R., Xie Zh. et al.* Saffold cardioviruses of 3 lineages in children with respiratory tract infections, Beijing, China // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 7. — P. 1158–1161.
12. *Xu Z.Q., Cheng W.X., Qi H.M. et al.* New Saffold cardiovirus in children, China // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — P. 993–994.
13. *Zool J., Ercens H.S., Lanke K.V. et al.* Saffold virus, a human Theiler's-like cardiovirus is ubiquitous and causes infection early in life // PLoS Pathol. — 2009. — V. 5. — P. e1000416.

2.3.1.14. Астровирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.2) (*Львов Д.К.*)

Астровирусы человека относятся к сем. *Astroviridae* роду *Mamastrovirus*. Поражающий человека мамастровирус 1 (MAstV 1 — mamastrovirus 1) является прототипным вирусом рода и содержит по крайней мере 8 серотипов с наибольшим распространением 1-го генотипа [8]. Сравнительно недавно описаны новые астровирусы человека MLB1 (MAstV 6 — mamastrovirus 6) [6], MLB2 (MAstV 8 — mamastrovirus 8) [7] и VA1 (MAstV 9 — mamastrovirus 9).

Астровирусы впервые были описаны при анализе вспышки лёгкой диареи у новорожденных детей и служат причиной (2–8%) возникновения острых небактериальных гастроэнтеритов у детей [4]. Астровирусы вызывают гастроэнтериты у взрослых с нарушенным иммунитетом. Описано возникновение энцефалита у ребёнка с агамаглобулинемией [9].

Экспериментальная инфекция у животных обычно протекает без клинических симптомов, хотя у утят может развиться гепатит с летальным исходом. Из 8 серотипов, патогенных для человека, 1-й серотип связан с 72% всех случаев инфекции [3].

Распространение повсеместное с пиком активности в зимне-весенний период в странах умеренного климата. Заболевание обычно легкое с инкубационным периодом 3–4 сут, распространено в основном среди детей младшего возраста, составляет менее 3% негоспитализированных инфекционных больных [1, 5]. Описаны вспышки в домах престарелых. Около 65% детей в возрасте 3–4 лет и 87% детей в возрасте 5–10 лет имеют специфические противовирусные АТ [4].

Вирус способен к размножению в клетках почек эмбриона человека в присутствии трипсина [10]. Для диагностики используется ИФА [8] и ОТ-ПЦР [2, 6].

Продолжается изучение эволюции астровирусов [2, 6, 7].

Литература

1. *Калицивирусная* инфекция: клиника, диагностика, лечение: Мет. рек. — М., 2006. — 19 с.
2. *Тикунов А.Ю., Жираковская Е.В., Юн Т.Э. и др.* Молекулярно-генетическая характеристика астровирусов, циркулирующих в Новосибирске // Вопр. вирусол. — 2010. — № 6. — С. 19–23.
3. *Bass D.M., Upadhyayula U.* Characterization of human serotype 1 astrovirus-neutralizing epitopes // J. Virol. — 1997. — V. 71. — P. 8666–8671.
4. *Bishop R.F.* Enteric viruses // In: Encyclopedia of Virology / Eds. R.G. Webster, A. Granoff. — London,

New York: Academic Press Harcourt Brace Co. Publ., 1994. — V. 1. — P. 373–378.
5. *Blacklow N.R.* Medical virology of small round gastroenteritis viruses // Med. Virol. — 1990. — V. 9. — P. 111.
6. *Finkbeiner S.R., Le B.-M., Holtz L.R. et al.* Detection of newly described Astrovirus MLB1 in stool samples from children // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 3. — P. 441–444.
7. *Holtz L.R., Wylie K.M., Sodergren E.Y. et al.* Astrovirus MLB2 viraemia in febrile child // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 11. — P. 2050–2052.
8. *Noll J.S., Lee T.W., Kurtz J.B. et al.* Typing of human astroviruses from clinical isolates by enzyme immunoassay and nucleotide sequencing // J. Clin. Microb. — 1995. — V. 33. — P. 312–320.
9. *Quan P.-L., Wagner T.A., Briese T. et al.* Astrovirus encephalitis boy with X-binked agammaglobulinemia // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 16. — P. 918–925.
10. *Willcocks M.M., Carter M.J., Laidler F.R. et al.* Growth and characterization of human fecal astrovirus in a continuous cell lines // Arch. Virol. — 1990. — V. 113. — P. 73–81.

2.3.2. Вирусные инфекции дыхательных путей (*Колобухина Л.В., Львов Д.К.*)

Острые респираторные вирусные заболевания (ОРВЗ) — самые распространённые и составляют до 90% всех других инфекционных болезней [1].

По данным ВОЗ, ежегодно каждый 3-й житель планеты болеет ОРВЗ, гриппом — 3–5 млн чел. В России ежегодно регистрируется 27,3–41,2 млн больных, из них 45–60% — дети. По данным Минздрава Российской Федерации, в 2004 г. экономический ущерб, причиняемый гриппом и ОРВЗ, составил 82,6 млрд руб., что составило около 86% экономических потерь от инфекционных болезней в целом [1]. Доказана роль гриппозной инфекции в обострении хронических заболеваний и развитии осложнений, нередко являющихся причиной смерти больных. «Дополнительная» смертность от гриппа в период эпидемий в разных возрастных группах колеблется от десятков до сотен тысяч случаев, а в период пандемии может достигать 1% [8].

ОРВЗ остаются неконтролируемыми инфекциями, что прежде всего связано с антигенной изменчивостью вирусов гриппа и отсутствием вакцинопрофилактики при других ОРВИ.

Все ОРВИ объединены в одну группу на основании единого воздушно-капельного механизма передачи возбудителя и развития основного патологического процесса в респираторном тракте больного со сходными клиническими симптомами. Вирусы, вызывающие ОРВЗ, относятся к разным таксономическим группам, отличаются по структуре и биологической характеристике. Патогенные для человека вирусы ОРВИ входят в 7 семейств: РНК-содержащие *Orthomyxoviridae* (*Influenza* {*A*, *B*, *C*} *virus*), *Paramyxoviridae* (*Pneumovirus*, *Metapneumovirus*, *Rubulavirus*, *Respirovirus*), *Picobirnaviridae*, *Picornaviridae* (*Rhinovirus*, *Enterovirus*), *Coronaviridae* (*Coronavirus*), а также ДНК-содержащие *Adenoviridae* (*Mastadenovirus*), *Parvoviridae* (*Bocavirus*). В настоящее время насчитывается более 200 охарактеризованных вирусов, вызывающих ОРВЗ, особенность клинической картины каждого из них обусловлена тропизмом вирусов к определенным участкам дыхательных путей. В период 2001–2005 гг. от больных были изолированы и идентифицированы ранее неизвестные вирусы из сем. *Parvoviridae* (HBoV), *Paramyxoviridae* (HMPV), *Picobirnaviridae* (генотип 1) и *Coronaviridae* (SARS-CoV) [4, 10, 11].

Репликация и репродукция вирусов гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиального, рино- и коронавирусов ограничиваются респираторным трактом, аденовирусы и энтеровирусы размножаются как в респираторном тракте, так и в ЖКТ, нередко с проникновением в ЦНС.

Ведущая роль в этиологической структуре ОРВЗ принадлежит гриппу, ежегодная эпидемия которого наносит большой социально-экономический ущерб государствам с любым уровнем экономического развития. Только в Европе, США и Японии жертвами эпидемии гриппа становится более 100 млн чел. Ежегодно от гриппа и его осложнений в США погибают 20–40 тыс. чел. [12, 13]. Экономические потери исчисляются миллиардами долларов.

Наиболее тяжело протекают грипп и другие ОРВИ у детей на 1-м году жизни, у лиц пожилого возраста, а также у «часто болеющих детей». По данным ВОЗ, 60% летальных случаев связано с вирусассоциированными болезнями: пневмонией, поражением ЦНС, развитием сепсиса.

Возникшая в 2009 г. пандемия гриппа А (H1N1) pdm09 была вызвана новым реассортантом «свиных» вариантов вируса гриппа А [1, 2]. Вирус гриппа А (H1N1) pdm09 изначально был более вирулентен по сравнению со штаммами сезонного гриппа А [2, 3]. Процесс реассортации вирусов гриппа А идёт непрерывно, и М-сегмент вируса гриппа А (H1N1) pdm09 в 2011 г. был обнаружен у вирусов гриппа А (H3N2), изолированных от больных людей [5–7, 9].

В последние годы эпидемическая ситуация в мире осложнилась случаями инфицирования людей вирусами гриппа А птиц субтипов H5N1, H7N7 и H9N2. Высоковирулентный вирус гриппа А (H5N1) птиц вызвал чрезвычайно тяжёлые клинические формы заболевания у людей с высокой летальностью: по данным ВОЗ, на август 2012 г., в 15 странах Старого Света зарегистрировано 608 лабораторно подтверждённых случаев заболевания, из которых 359 (59,0%) закончились летально [14]. Сложившаяся ситуация увеличивает риск формирования новых вариантов вируса гриппа А [1].

Литература

1. *Львов Д.К.* Грипп и другие новые и возвращающиеся инфекции Северной Евразии. Глобальные последствия // В сб.: Фед. справ. здравоохранения России. — 2010. — Вып. 11. — С. 209–220.
2. *Львов Д.К., Бурцева Е.И. Прилипов А.Г. и др.* Изоляция 24.05.2009 и депонирование в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ № 2452 от 24.05.2009) первого штамма A/IIV-Moscow/01/2009 (H1N1) swl, подобного свиному вирусу А (H1N1) от первого выявленного 21.05.2009 больного в Москве // Вопр. вирусол. — 2009. — № 5. — С. 10–14.
3. *Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Бовин Н.В. и др.* Корреляция между рецепторной специфичностью штаммов пандемического вируса гриппа A(H1N1)pdm09, изолированных в 2009–2011 гг., структурой рецепторсвязывающего сайта и вероятностью развития летальной первичной вирусной пневмонии // Вопр. вирусол. — 2012. — Т. 57. — № 1. — С. 14–20.
4. *Allander T., Taani M.T., Bjerkner A. et al.* Cloning of human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2005. — V. 102. — P. 12891–12896.
5. *CDC.* Limited human-to-human transmission of novel influenza A (H3N2) virus — Iowa, November 2011 // MMWR. — 2011. — V. 60. — № 47. — P. 1615–1617.
6. *CDC.* Update: Influenza A (H3N2) v transmission and guidelines — five states, 2011 // MMWR. — 2012. — V. 60. — № 51. — P. 1741–1744.
7. *CDC.* Antibodies cross-reactive to influenza A (H3N2) variant virus and impact of 2010–11. Seasonal influenza vaccine on cross-reactive antibodies — United States // MMWR. — 2012. — V. 61. — № 14. — P. 237–241.
8. *Influenza* // Weekly Epidemiological Record (WER). — 2004. — V. 72. — P. 291–292.
9. *Lindstrom S., Garten R., Balish A. et al.* Human infections with novel reassortant influenza A (H3N2) v virus, United States, 2011 // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 5. — P. 834–837.
10. *Smits S.L., van Leeuwen M., Schapendonk C.M.E. et al.* Picobirnaviruses in the human respiratory tract // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 9. — P. 1539–1540.
11. *Van den Hoogen B.G., de Long J.C., Groen J. et al.* A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease // Nat. Med. — 2001. — V. 7. — P. 719–724.
12. *WHO. Influenza fact sheet* // WER. — 2003. — V. 78. — № 11. — P. 77–80.
13. *WHO. Influenza vaccines* // WER. — 2005. — V. 80. — № 33. — P. 283–287.
14. *WHO. Cumulative* number of confirmed human cases for avian influenza A (H5N1) reported to WHO, 2003–2012 // http: www.who.int/influenza/human_animal_interface/EN_GIP_20120607CumulativeNumbertH5N1 case.pdf.

2.3.2.1. Грипп (см. пар. 1.2.2.5.9)

2.3.2.1.1. Эпидемический грипп

(*Колобухина Л.В., Львов Д.К., Бурцева Е.И.*)

Эпидемии гриппа были описаны ещё Гиппократом в 412 г. до н.э. Эпидемические вспышки также описываются в документах 1510 г., а пандемии — в 1580 г. В XIX в. зафиксированы 12 крупных подъёмов заболеваемости, 8 из которых по масштабу приближались к пандемии или крупной эпидемии.

Начало системному изучению гриппа положили в 1933 г. W. Smith, C.H. Andrews,

и P.P. Leidlow, выделив вирус гриппа A/WS/33 (H1N1). Отличный по антигенным свойствам от вируса 1933 г. изолят, обнаруженный T. Francis в 1940 г., классифицировали как вирус гриппа B (штамм B/Lee/40). Вирус гриппа C впервые получен в 1947 г. R.M. Taylor.

Этиология. Вирусы гриппа относятся к сем. *Orthomyxoviridae* родам *Influenza {A, B, C} virus*. Вирусы гриппа A подразделяются на подтипы соответственно антигенным свойствам поверхностных белков HA и NA. В настоящее время известны 17 подтипов гемагглютинина (у вирусов гриппа человека — H1, H2, H3) и 10 подтипов нейраминидазы (у вирусов гриппа человека — N1, N2).

Вирусы гриппа A широко циркулируют в природе и в отличие от вирусов гриппа B и C инфицируют не только человека, но и многие виды млекопитающих и птиц, главным образом водного и околоводного комплекса (см. пар. 1.1.3). Вирусы, циркулирующие среди людей, домашних и диких животных, способны к обмену генетическим материалом в процессе реассортации.

Межвидовая передача вируса гриппа A является многофакторным процессом и происходит достаточно редко. Примерами преодоления межвидового барьера служат случаи инфицирования людей вирусами гриппа A птиц и свиней субтипов H5N1, H9N2, H7N7, H7N3, H7N2, H1N2, H1N1v, H3N2v в странах Юго-Восточной Азии, некоторых странах Европы и США [15, 16, 23, 27 31, 32, 34, 37].

Эпидемиология. Наибольшее эпидемическое значение имеют вирусы гриппа A из-за их уникальной способности к антигенной изменчивости, в результате мутационного («дрейф») и реассортационного («шифт») процессов, приведших в XX в. к трём пандемиям (1918, 1957, 1968) и одной глобальной эпидемии, близкой по масштабу к пандемии (1977), а также пандемии 2009 г.

Первая пандемия XX в. (1918–1919), получившая название «испанка», была самой драматичной, в короткое время охватившей практически весь мир. По последним данным, заболело 35% населения Земли, умерли более 100 млн человек [33]. Результаты ретроспективного анализа серологических исследований показали принадлежность возбудителя к субтипу A (H1N1) [36, 38]. В последующие годы вирус гриппа A (H1N1) уже с изменённой антигенной структурой послужил этиологическим фактором эпидемий 1936–1937, 1943–1944 и 1947–1952 гг. [35].

Концепция реассортационного происхождения пандемических штаммов вируса гриппа A, свидетельствующая о происхождении генов, кодирующих поверхностные белки HA и NA от вирусов птиц, а большей части внутренних генов — от вирусов гриппа человека, достоверно (по данным секвенирования) объясняла свойства пандемических вирусов 1957 и 1968 г.

Вирус 1957 г. был отнесён к субтипу H2N2, а 1968 г. — H3N2. Установлено, что в обоих случаях вирусы появлялись в результате реассортации генов вирусов человека и птиц. Вирус гриппа A/H2N2 получил три гена (HA, NA и PB1) от вируса гриппа птиц, а 5 генов — от циркулировавшего среди людей в то время вируса гриппа A/H1N1. Вирус гриппа A/H3N2 наследовал HA и PB1 от птичьего вируса, NA и остальные гены — от вируса гриппа A/H2N2, циркулировавшего в течение 11 лет [30].

Объявленная ВОЗ 11.06.2009 новая пандемия гриппа была вызвана появлением и быстрым распространением вируса гриппа A (H1N1) pdm09, подобного свиному. Молекулярно-генетический анализ свойств этого вируса показал, что он представляет собой реассортант вирусов гриппа A (H1N1) свиней, циркулирующих на разных континентах и относящихся к различным генетическим линиям — американской (HA, NP, NS, PB1, PB2, PA) и евразийской (NA, M). Ранее этот вирус не был выявлен у свиней и не диагностирован при гриппозной инфекции у людей [13].

Появление новых пандемических вирусов обычно сопровождалось исчезновением из человеческой популяции предшествующего вируса. Однако до сих пор неясен механизм возврата в активную циркуляцию вируса гриппа A (H1N1) в 1977 г. («русский грипп»). В то же время появление пандемического вируса гриппа A (H1N1) pdm09 способствовало его исчез-

новению из активной циркуляции среди людей с осени 2009 г. [14].

Для вирусов гриппа С характерны меньшая изменчивость поверхностных белков (приводящая к формированию новых дрейфовых вариантов), низкая репродукция в чувствительных системах, рецептордеструктирующая активность, связанная не с NA (как у вирусов гриппа А и В), а с поверхностным гликопротеином HEF [1].

Вирусы гриппа С в отличие от вирусов гриппа А и В не вызывают эпидемических подъёмов заболеваемости, при этом они могут стать причиной вспышек в детских коллективах, а также вызывать отдельные спорадические случаи заболеваний. Наиболее тяжёлое клиническое течение регистрируют у новорождённых детей. Несмотря на данные французских исследователей, выявивших АТ к вирусу гриппа С у 60–70% взрослых лиц, инфекция этим вирусом в литературе описана редко. Причиной этому может служить трудность изоляции этого вируса в чувствительных системах, проводимой только в нескольких лабораториях. С внедрением ОТ-ПЦР появилась возможность детекции этого вируса в назофарингеальных смывах.

Испанские исследователи [22] провели анализ частоты клинических форм заболеваний, связанных с инфицированием вирусом гриппа С, у детей в возрасте 24 мес. и младше в период 1999–2003 гг. Исследование проводили с применением ОТ-ПЦР на группу инфекций: РСВ, аденовирусы, грипп А, В и С. Из числа исследованных образцов (706 госпитализированных детей) 76,1% были положительны на РСВ-инфекцию, 30 детей (4,3%) оказались инфицированы вирусами гриппа и у 6 из них был выявлен вирус гриппа С. Причём среди этих 6 детей трое имели коинфекцию (двое — с РСВ и один — с аденовирусами). По клиническим проявлениям инфекция, вызванная вирусом гриппа С, не отличалась от проявлений заболевания, вызванных вирусов гриппа А, в течение первых 24 ч болезни.

Вирусы гриппа, являющиеся родоначальниками пандемического цикла, характеризуются эпидемической активностью и высокой контагиозностью. В межпандемический период в человеческой популяции циркулируют эпидемические штаммы, появившиеся в результате точечных мутаций в структуре вирусного генома, прежде всего его поверхностных белков (антигенный дрейф). Эпидемические штаммы являются вариантами раннее циркулировавшего вируса гриппа с тем же подтипом гемагглютинина.

С конца 1970-х годов, с возвратом вируса гриппа А (H1N1), наметилась и в последующие годы утвердилась одна из значимых особенностей современного эпидемического процесса: социркуляция трёх вирусов гриппа: А (H3N2), А (H1N1) (с 2009 г. его заменил А (H1N1) pdm09) и В, вызывающих с разной долей активности ежегодные подъёмы заболеваемости в зимне-осеннее время и, кроме того, труднопрогнозируемых по ведущему этиологическому фактору.

В связи с актуальностью вирусов гриппа (эпидемии и пандемии) для здравоохранения всех стран мира в 1947 г. по инициативе ВОЗ была создана Международная система по надзору за циркуляцией вирусов гриппа, которая со временем пополнялась новыми странами-участниками и сегодня насчитывает пять международных центров (США, Англия, Китай, Япония и Австралия), 122 национальных центра по гриппу, активно работающих в 94 странах мира (в России — ФГБУ «НИИ гриппа» в Санкт-Петербурге и ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» в Москве), 12 референс-центров по высоковирулентному вирусу гриппа А птиц, а также производителей гриппозных вакцин [28, 29].

Согласно приказу Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзора) от 31.03.2005 № 373 «О совершенствовании системы эпидемиологического надзора и контроля за гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями» была усовершенствована система эпиднадзора за гриппом и ОРВИ в России с утверждением положения Федерального центра по гриппу на базе НИИ гриппа (Санкт-Петербург) и Центра экологии и эпидемиологии гриппа на базе НИИ вирусологии

им. Д.И. Ивановского (Москва) и 59 сотрудничающих с ними опорных баз (ФБУЗ «Центры гигиены и эпидемиологии» и ТУ Роспотребнадзора). В целях дальнейшей реализации на территории Российской Федерации Международных медико-санитарных правил приказом Роспотребнадзора от 17.03.2008 № 88 Приложение № 3 «О мерах по совершенствованию мониторинга за возбудителями инфекционных и паразитарных заболеваний» на четыре института были возложены функции референс-центров по мониторингу за гриппом: НИИ гриппа (Санкт-Петербург); НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского (Москва); ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва) (референс-центр по мониторингу инфекций верхних и нижних отделов респираторного тракта); ГНЦ ВБ «Вектор» (Новосибирск) (референс-центр по мониторингу за высокопатогенным вирусом гриппа птиц).

В период 2002–2012 гг. наиболее частой причиной эпидемических подъёмов заболеваемости были вирусы гриппа А (H3N2), активность которых отмечена в 7 сезонах: 2002–2003, 2003–2004, 2004–2005, 2005–2006, 2006–2007, 2008–2009 и 2011–2012 гг. Вирусы гриппа А (H1N1) были активными в 2006–2007 гг. и социркулировали с вирусами гриппа А (H3N2) в 2005–2006, 2008–2009 гг. и вирусами гриппа В — в 2007–2008 гг. Для вирусов гриппа В в 10-летнем промежутке зарегистрированы два периода преобладания в этиологии эпидемии — в сезонах 2007–2008 гг. и в период второй волны 2009–2010 гг., однако необходимо отметить, что их социркуляция с вирусами гриппа А отмечена в 6 других сезонах.

В популяции вирусов гриппа А (H3N2), циркулировавших в рассматриваемый период, были определены 7 эталонными вариантами — А/Москва/10/1999, А/Фуцзянь/411/2002, А/Кумамото/102/2002, А/Калифорния/7/2004, А/Висконсин/67/2005, А/Брисбен/10/2007 и А/Перт/10/2009. Изменчивость вирусов гриппа А (H3N2) происходила последовательно, и каждый следующий антигенный вариант сохранял свойства предыдущего эталона.

Вирусы гриппа А (H1N1) были представлены 3 антигенными вариантами: А/Новая Каледония/20/1999, А/Соломоновы острова/03/2006 и А/Брисбен/59/2007. Эталоном пандемии 2009 г., а затем последующих двух сезонов стал штамм А/Калифорния/07/2009 (H1N1) pdm09, активность которого была наиболее выраженной в период 2009–2010 и 2010–2011 гг.

Вирусы гриппа В были представлены 4 эталонными вариантами, определившими две ветви в их эволюционном развитии. Вирусы первой из них, подобные В/Виктория/2/1987, активно циркулировали как у нас в стране, так и за рубежом до 1990 г. включительно и были отмечены вновь в сезоне 2002–2003 гг. появлением штаммов, подобных эталонному варианту В/Гонконг/330/2001, и несколько позже эталонами — В/Малайзия/25/2006 и В/Брисбен/60/2008. Ко второй ветви отнесены вирусы, подобные В/Ямагата/16/89, антигенными вариантами которого в рассматриваемый период стали В/Флорида/04/06, В/Висконсин/1/2010.

Необходимо отметить, что в пределах одного эпидемического сезона циркулировали вирусы гриппа не только с разной антигенной структурой, но и представляющие собой их дрейфовые варианты, т.е. популяция характеризовалась как достаточно гетерогенная.

Результаты изучения и анализа антигенных и молекулярно-биологических свойств показали, что изменчивость поверхностных белков вирусов гриппа, циркулировавших за рассматриваемый период в ряде регионов России, была подобна дрейфу эталонных штаммов, а также вирусов гриппа, циркулировавших в других странах мира.

Кроме того, социркуляция в пределах одного эпидемического сезона вирусов гриппа А и разных эволюционных линий вируса гриппа В стала причиной формирования естественных реассортантов с антигенной структурой А (H1N2) и вирусов гриппа В, имеющих в своём составе HA и NA эталонов разных эволюционных линий. В России выделить реассортанты вируса гриппа А (H1N2) не удалось, однако в сезоне 2002–2003 гг. по крайней мере 5 штаммов вируса гриппа В были идентифицированы как реассортанты.

Достаточно длительный период циркуляции одних и тех же типов и подтипов вирусов гриппа в предпандемический период стал причиной снижения их доли в структуре ОРВИ в последние годы, особенно в крупных городах (в 1,4–1,9 раза), при этом выраженность эпидемического процесса была средней интенсивности с вовлечением до 5–10% населения страны и ростом годовой и эпидемической заболеваемости среди детей (54,2 и 58,8% соответственно), превышающей в несколько раз показатели взрослого населения [14, 15]. Одним из основных факторов, определяющих современные тенденции, является формирование высокого уровня популяционного иммунитета при длительной циркуляции вирусов гриппа с относительно малоизменёнными антигенными свойствами.

Сезонные эпидемии возникают ежегодно в осенне-зимний период, спорадическая заболеваемость выявляется и в другие месяцы. Основной источник инфекции — больной человек, эпидемическая опасность которого коррелирует с выраженностью катаральных симптомов, а также больные с лёгкими и инаппарантными формами болезни.

Восприимчивость людей к вирусам гриппа абсолютная. Наиболее высокие показатели заболеваемости в эпидемические периоды приходятся на долю детей 3–6 лет и школьников. В группу особо высокого риска тяжёлого течения входят лица с хроническими заболеваниями органов дыхания, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, дети раннего возраста и беременные. При передаче вируса реализуется воздушно-капельный механизм. В результате перенесенного заболевания приобретается типоспецифический иммунитет, повторные заболевания обусловлены заражением штаммами вируса гриппа с новыми антигенными свойствами.

Патогенез. Вирусы гриппа реплицируются и репродуцируются в эпителиальных клетках слизистой оболочки респираторного тракта. Характерно поверхностное поражение клеток трахеи и бронхов, сопровождающееся процессами дегенерации, некроза, отторжением поражённых клеток.

Патологический процесс развивается быстро. Вслед за фазой репродукции вируса в клетках эпителия развивается виремия, продолжительность которой составляет, как правило, 10–14 сут.

Главное звено в патогенезе гриппа — поражение сосудистой и нервной систем, возникающее вследствие токсического действия вируса.

Одним из основных механизмов влияния вируса гриппа на сосудистую систему является образование активных форм кислорода (АФК), с которыми связаны процессы деструкции стенок капилляров и развитие отёка лёгких. Образующиеся в процессе генерации АФК гидроперекиси взаимодействуют с фосфолипидами клеточных мембран, вызывая в них процесс перекисного окисления липидов, нарушение мембранного транспорта и барьерных функций, способствуя дальнейшему развитию вирусной инфекции [4].

Лизосомальные ферменты — эластаза, катепсины, коллагеназа, секретируемые нейтрофилами, повреждают эпителий капилляров, базальную мембрану клеток, что вызывает нарушение мембранного транспорта и барьерных функций, способствует распространению гриппозной инфекции и виремии [5].

Повышение проницаемости сосудов, ломкость их стенок, нарушение микроциркуляции служат причиной возникновения геморрагических проявлений — от носовых кровотечений до геморрагического отёка лёгких и кровоизлияний в вещество головного мозга. Резкое падение тонуса мелких сосудов, повышение проницаемости эндотелиальных и эпителиальных клеток альвеол, возникающее вследствие повреждения альвеолокапиллярной мембраны, приводит к множественным кровоизлияниям в интерстиций и развитию отёка лёгких [21]. В основе поражения нервной системы лежат циркуляторные расстройства. Нарушение проницаемости сосудов, токсического влияния вируса на рецепторы сосудистого сплетения мозга вызывают гиперсекрецию спинномозговой жидкости с развитием синдрома внутричерепной гипертензии и отёка мозга. В основе сложного комплекса функциональных расстройств нервной системы лежит поражение её вегетатив-

ного отдела, а также зоны межуточного мозга (гипоталамус, гипофиз) как области наиболее высокой васкуляризации, выполняющей нейровегетативную, нейроэндокринную и нейрогуморальную регуляцию. При аутопсии наблюдаются полнокровие сосудов головного мозга, набухание и обширные геморрагии мозговых оболочек, отёк мозговой ткани. Патоморфологическая картина характеризуется наличием лимфомоноцитарных инфильтратов вокруг мелких и средних вен, гиперплазией глиальных элементов и очаговой демиелинизацией, что свидетельствует о токсико-аллергической природе патологического процесса в ЦНС при гриппе [6].

Основной чертой репаративного процесса слизистой оболочки трахеи и бронхов является метаплазия цилиндрического эпителия с вовлечением в патологический процесс подслизистой ткани и сосудистой сети. Эти изменения более интенсивны в трахее и крупных бронхах, менее — в средних и редко наблюдаются в мелких бронхах. Степень выраженности морфологических изменений зависит от сроков болезни: дистрофические изменения эпителиальных клеток, полнокровие сосудов с небольшими очагами инфильтрации в верхней части трахеи имеются уже на 1–2-е сутки болезни, к 3–5-м суткам нарастают по интенсивности и сохраняются до 7-х суток, а нередко и позже. Гнойный, фиброзно-геморрагический трахеобронхит связан с активацией бактериальной флоры, что в нередких случаях наблюдается уже в первые дни болезни.

Одним из важных факторов противовирусной защиты является система ИФН, действие которой направлено на распознавание и элиминацию чужеродной генетической информации [3] (см. пар. 1.1.7, 2.1.2).

Клиническая картина. Инкубационный период при гриппе короткий — от нескольких часов до суток. Начало острое, с озноба, быстрого повышения температуры до высоких цифр, быстрого нарастания симптомов токсикоза, который определяет тяжесть болезни. Температура достигает максимальных значений (39–40 °С) в первые сутки, нарастают признаки токсикоза: озноб, сильная головная боль, головокружение, миалгии, артралгии, выраженная слабость.

Средняя длительность лихорадочного периода составляет, по данным большинства исследований, 4 сут. Снижается температура критически или ускоренным лизисом. Продолжительность лихорадки более 5 сут может свидетельствовать о развитии осложнений.

Характерен внешний вид больного: лицо гиперимировано, одутловато, сосуды склер инъецированы, определяется гиперемия конъюнктив, цианоз губ и слизистой оболочки ротоглотки. У части больных отмечаются зернистость и точечные геморрагии на мягком нёбе.

Головная боль локализуется преимущественно в лобно-височной области и, как правило, сопровождается болью при движении глазных яблок. При сильной головной боли может возникать рвота, нередко определяются менингеальные знаки. При исследовании спинномозговой жидкости у этих больных плеоцитоз отсутствует, глобулиновые реакции отрицательные, содержание белка ниже нормальных значений. Синдром менингизма исчезает с уменьшением интоксикации и снижением температуры тела.

Катаральные симптомы в виде заложенности носа или небольшого ринита, кашля бывают в той или иной степени у всех больных и возникают в основном к концу первых суток болезни. Кашель сухой, мучительный из-за характерного для гриппа трахеита. Аускультативно в лёгких нередко выслушиваются сухие хрипы.

Выделяют 4 фазы изменений в лёгких по тяжести и рентгенологическим данным [4]: 1-я фаза — *сосудистое полнокровие* (на рентгенограммах определяется двустороннее усиление лёгочного рисунка за счёт расширения крупных сосудистых теней); 2-я фаза — *интерстициальный отёк* (на фоне преобладающего сосудистого компонента отмечается параваскулярный отёк и отёк междольковых и альвеолярных перегородок); 3-я фаза — *альвеолярный отёк* (характеризуется пропотеванием форменных элементов крови в альвеолы; у больных появляется одышка, нарушение газообмена и кислотно-щелочного состояния; гриппозная инфекция в эти сроки (3–5-е сутки болезни) осложняется пневмонией); 4-я фаза — *диффузный альвеолярный отёк* (рентгенологически определяются обширные

зоны геморрагического отёка, занимающего значительную часть лёгких).

Изменение сердечно-сосудистой системы проявляется прежде всего диффузным поражением миокарда вследствие токсического действия вируса. При аускультации сердца определяется приглушенность тонов, мягкий систолический шум на верхушке, который исчезает после нормализации температуры. Частота сердечных сокращений соответствует температуре, у части больных может выявляться относительная брадикардия. Стойкая тахикардия, как правило, встречается у лиц с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и считается прогностически неблагоприятной. Артериальное давление чаще нормальное или умерено снижено. Электрокардиографические измерения (диффузное изменение миокарда, удлинение интервала *PQ*, снижение зубца *T*) имеют транзиторный характер.

Диапазон клинических проявлений со стороны нервной системы достаточно широкий: от функциональных расстройств до серозных менингитов и тяжёлых менингоэнцефалитов. Функциональные нарушения обычно проявляются вегетативно-сосудистыми симптомами: лабильностью сосудистого тонуса, признаками внутричерепной гипертензии. Симптомы поражения ЦНС чаще всего определяются на 3–7-е сутки болезни, когда на фоне общемозговых симптомов (головная боль, рвота) возникают клоникотонические судороги и изменение сознания от заторможенности до глубокой комы [6]. Выявляются очаговая симптоматика, стволовые симптомы с парезами черепных нервов, двигательными нарушениями по проводниковому типу. В отдельных случаях возможны миелитические симптомы и явления полирадикулонейропатии.

Наиболее частое и нередко тяжёлое осложнение — пневмония, которая может развиться в любые сроки, но наиболее часто возникает на 3–4-е сутки болезни на фоне активной вирусной инфекции. Этиологическим фактором чаще всего является стрептококк (70%). В последние годы стафилококковые пневмонии, склонные к деструкции, наблюдаются у лиц с хроническими заболеваниями и иммунной недостаточностью.

Диагностика. Лабораторная диагностика гриппа основывается на выявлении вирусных антигенов с помощью МФА и ИФА; выделении вирусов из носоглоточных смывов на культуре клеток MDCK и РКЭ с последующим подтверждением в РГА и их идентификации в РТГА со спектром специфических сывороток к циркулирующим вирусам. Широко применяется метод ОТ-ПЦР для выявления вгРНК вирусов *гриппа А* с последующим субтипированием на A (H1N1), A (H1N1) pdm09, A (H3N2), A (H5N1) и B обеих эволюционных линий. Изучение динамики специфических АТ в парных сыворотках, взятых в ранний период заболевания и через 2–3 нед., проводят в РТГА. Для обнаружения специфических АТ в сыворотках людей к вирусу гриппа птиц A (H5N1) с большей эффективностью рекомендовано применение РН в культуре клеток MDCK.

Лечение. Препараты, применяемые для лечения гриппа, могут быть разделены на следующие группы: 1) этиотропные, действующие на механизмы репродукции вируса (химиопрепараты); 2) ИФН и их индукторы, оказывающие комбинированное действие: противовоспалительное и иммуномодулирующее; 3) патогенетические средства, направленные на борьбу с интоксикацией, сосудистыми нарушениями, с полиорганной недостаточностью и осложнениями; 4) симптоматические средства, купирующие отдельные симптомы.

К средствам, оказывающим прямое противовирусное действие, относятся препараты адамантанового ряда (амантадин, ремантадин), ингибиторы нейраминидазы (занамивир, озельтамивир). Амантадин и его производное ремантадин оказывают ингибирующее действие на ранних этапах гриппозной инфекции: блокируют ионные каналы в вирусной мембране, формируемые белком M2. Ремантадин успешно использовался для раннего лечения гриппа А в течение 30 лет, так как он подавлял репродукцию всех штаммов, циркулировавших в эти годы. Однако с 2003 г. существенно возросло количество резистентных штаммов в популяции вируса гриппа A (H3N2), которое к сезону

2007–2008 гг. составило более 90%. Штаммы пандемического вируса гриппа А (H1N1) pdm09 изначально были резистентными к препаратам адамантанового ряда и продолжают сохранять эти свойства на протяжении 3 лет. Высокопатогенные варианты вирусы гриппа А (H5N1), выделенные от заболевших людей в Гонконге в период вспышки 1997 г., были чувствительны к амантадину и ремантадину, но штаммы, изолированные в Юго-Восточной Азии после 2003 г., оказались резистентными, что обусловлено аминокислотной заменой в 31-й позиции серина на аспарагин. Штаммы высоковирулентного вируса гриппа А (H5N1), выделенные от птиц на территории РФ, в 31-й позиции белка М2 имеют серин, что определяет их чувствительность к ремантадину [20].

Всё это создаёт серьёзную проблему в лечении гриппозной инфекции данными препаратами. Резистентность к препаратам адамантанового ряда обусловлена мутациями в положениях 26, 27, 31 (или 34) гидрофобной области М2-белка [12].

Занамивир и озельтамивир ингибируют ферментативную активность NA. Занамивир выпускается в виде аэрозоля и эффективен только при топическом применении — ингаляционном, интраназальном или парентеральном введении.

Озельтамивир фосфат (пропрепарат карбоксилата озельтамивира) соединяется с гидрофобным «карманом» активного участка NA вируса гриппа и блокирует способность NA отщеплять остатки сиаловой кислоты с поверхности инфицированной клетки, подавляя выход новых вирионов [24].

Клиническая эффективность озельтамивира при лечении и профилактики гриппа у взрослых и детей показана в мультицентровых клинических испытаниях. Озельтамивир рекомендуется ВОЗ для лечения больных гриппом, вызванным высоковирулентными вариантами вируса гриппа А (H5N1). В последнее время появились данные о резистентности вирусов к озельтамивиру, которая определялась аминокислотными заменами в 19-й, 152-й, 274-й и 292-й позициях активного ферментативного центра нейраминидазы [12].

Арбидол — химиопрепарат класса гидрохинонов, действует на ранней стадии вирусной репродукции: взаимодействует с HA вируса гриппа и ингибирует процесс слияния липидной оболочки вируса с мембранами эндосом, приводящего к освобождению вирусного нуклеокапсида и началу транскрипции вирусного генома [12]. Получены данные об отсутствии у арбидола штаммовой специфичности и резистентных к препарату штаммов, а также активности в отношении ремантадин-резистентных и озельтамивир-резистентных вирусов гриппа. В проведённых клинических исследованиях арбидола показано, что применение препарата для лечения гриппа и ОРВИ приводит к сокращению средней продолжительности заболевания, уменьшению тяжести и продолжительности основных симптомов и снижению риска развития вторичных бактериальных осложнений [11, 17].

Ингавирин (имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты) — новый отечественный оригинальный противовирусный препарат. В основе противовирусного механизма действия лежит активация клеточных факторов противовирусной защиты — способствует активации синтеза MxA белка и протеинкиназы R (PKR) в присутствии вируса [2], а также препятствует олигомеризации вирусного белка NP и ингибирует его ядерно-цитоплазматический транспорт [18]. Терапевтическая эффективность ингавирина у больных эпидемическим (2008), пандемическим (2009–2011) гриппом А показана в плацебо-контролируемом и открытом сравнительном (с озельтамивиром) исследованиях у госпитализированных больных. Применение ингавирина в первые 36 ч болезни приводит к достоверному сокращению периода лихорадки, интоксикации, катаральных симптомов и частоты развития бактериальной суперинфекции [8–10].

В комплексное лечение гриппа целесообразно включать иммунотропные лекарственные средства — ИФН и его индукторы. В клинической практике широко используется рекомбинантный ИФН-α [3, 7].

Вакцинопрофилактика. Принципы профилактики гриппа: 1) специфическая иммуно-

профилактика с использованием гриппозных вакцин; 2) избирательное проведение курсов сезонной профилактики с помощью специфических и неспецифических препаратов; 3) экстренная профилактика заболеваний в период эпидемии гриппа; 4) санитарно-гигиенические и оздоровительные мероприятия.

Вакцинопрофилактике против гриппа в предэпидемический период в первую очередь подлежат лица группы высокого риска развития осложнений после перенесенного гриппа, к которым необходимо отнести детей дошкольного возраста, пожилых людей в возрасте 65 лет и старше, а также взрослых и детей, имеющих в анамнезе хронические сердечно-сосудистые заболевания, заболевания дыхательных путей, хроническую почечную недостаточность, сахарный диабет, серповидно-клеточную «анемию, иммунодефициты [19]. Вторую группу определяют лица, которые по роду своей деятельности (в том числе в силу своей профессии) подвержены более высокому риску инфицирования: школьники, учителя, медицинский персонал, воинские коллективы, работники социальной сферы. Кроме того, вакцинация рекомендована всем тем, кто хочет избежать заболевания или неприятные последствия гриппозной инфекции, к которым можно отнести взрослых лиц, студентов, спортсменов, туристов и т.д. Приказом МЗСР РФ от 31.01.2011 № 51н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» вакцинация против гриппа введена в Национальный календарь профилактических прививок с включением в список рекомендуемых контингентов детей с 6 мес.

Существующие рекомендации ВОЗ предусматривают ежегодную вакцинацию против гриппа и не ставят её необходимость в зависимость от изменчивости вакцинных штаммов. Однако, на наш взгляд, вопрос о ежегодной вакцинации одних и тех же лиц может быть спорным при условии отсутствия замен в штаммовом составе

Таблица 2.3.1

Гриппозные вакцины, разрешённые Минздравом Российской Федерации (РФ) для применения в РФ

Тип вакцины	Препарат (производитель)	Рекомендуемый возраст	Метод введения	Кратность
Живая гриппозная вакцина	Вакцина против гриппа (ГУП «Иммунопрепарат», Иркутск, РФ)	Дети с 3 лет, подростки и взрослые	Интраназально	Однократно
Инактивированная гриппозная вакцина цельновирионная	Гриповак (НИИ ВС, Санкт-Петербург, РФ)	Дети с 7 лет	Интраназально	Двукратно
		С 18 лет	Парентерально	Однократно
Инактивированная гриппозная вакцина расщеплённая	Бегривак® (Chiron Bering, Германия)	Дети с 6 мес.	Парентерально	До 3 лет — двукратно по 0,5 дозы; старше 3 лет — однократно
	Ваксигрип® (Aventis Pasteur, Франция)			
	Флюарикс® (Glaxo SmithKline, Германия)			
	Флюваксин® (Китай) — с 3 лет			
	Грифор® (Россия) — с 12 лет			
Инактивированная гриппозная вакцина субъединичная	Гриппол (ГУП «Иммуннопрепарат», г. Уфа, РФ) Гриппол-плюс (Петровакс, Россия)			
	Инфлювак® (Solvey Pharma, Нидерланды)			
	Агрипал S1® (Chiron Bering, Германия)			

гриппозных вакцин на протяжении нескольких сезонов, и в этих случаях, как показали многие исследователи, возможны перерывы.

Вакцинация обычно не предотвращает от заболевания (эффективность 50–75%), но предохраняет от тяжёлого течения болезни и появления тяжёлых осложнений. Основное требование к вакцинам — содержание вакцинных штаммов, соответствующих по антигенной структуре циркулирующим вирусам в данном эпидсезоне. Большинство вакцин содержат все три основных компонента: H1, H3 и B. В таблице 2.3.1 представлен спектр гриппозных вакцин, прошедших регистрацию и разрешённых к применению в нашей стране.

Литература

1. *Грипп.* Руководство для врачей / Ред. Г.И. Карпухин. — СПб.: Гиппократ, 2001.
2. *Егоров А.Ю.* Молекулярные механизмы антивирусного действия препарата ингавирин // In: Materialis of the 3-rd International Influenza Meeting (Muenster, Cterming; 02–04 September, 2012). — Abs. — P. 124.
3. *Ершов Ф.И., Киселёв О.И.* Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 356 с.
4. *Исаков В.А.* Тяжёлые формы гриппа (клиника и система этапного лечения): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб., 1996. — 46 с.
5. *Киселёв О.И., Исаков В.А., Шаронов Б.П. и др.* Патогенез тяжёлых форм гриппа // Вестник РАМН. — 1994. — № 9. — С. 32–36.
6. *Колобухина Л.В.* Вирусные инфекции дыхательных путей // РМЖ. — 2000. — Т. 8. — № 13–14. — С. 559–564.
7. *Колобухина Л.В.* Новые стандарты лекарственной терапии гриппа // РМЖ. — 2005. — № 21. — С. 1429–1431.
8. *Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др.* Эффективность ингавирина в лечении гриппа у взрослых // Тер. арх. — 2009. — Т. 81. — № 3. — С. 51–54.
9. *Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю., Меркулова Л.Н. и др.* Этиотропная терапия гриппа: уроки последней пандемии // Вестн. РАМН. — 2011. — № 5. — С. 35–40.
10. *Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др.* Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствие ранней этиотропной терапии как фактор риска развития тяжёлых форм заболевания // Тер. арх. — 2011. — Т. 83. — № 9. — С. 48–53.
11. *Ленёва И.А., Гуськова Т.А.* Арбидол — эффективный препарат для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ: Обз. рез-тов // Рус. мед. журн. — 2008. — Т. 16. — № 29.
12. *Ленёва И.А., Шустер А.М.* Противовирусные этиотропные химиопрепараты: эффективность против вирусов гриппа А подтипа H5N1 // Вопр. вирусол. — 2006. — № 5. — С. 4–7.
13. *Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г. и др.* Изоляция 24.05.2009 г. и депонирование в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ от 24.05.2009 г. № 2452) первого штамма A/IIV-Moscow/01/2009(H1N1)swl, подобного свиному вирусу A(H1N1), от первого выявленного 21.05.2009 г. больного в г. Москве // Вопр. вирусол. — 2009. — № 5. — С. 10–14.
14. *Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. и др.* Распространение нового пандемического вируса гриппа A(H1N1)v в России // Вопр. вирусол. — 2010. — № 3. — С. 4–9.
15. *Маринич И.Г., Карпова Л.С.* Особенности эпидемического процесса при гриппе и ОРЗ в городах России и Санкт-Петербурге в 1969–2003 гг. // В сб.: Тр. Междун. научн. конф. «Актуальные вирусные инфекции — теоретические и практические аспекты». — СПб., 2004. — С. 17.
16. *Онищенко Г.Г.* Ситуация по заболеваемости гриппа птиц в мире и Российской Федерации. Совершенствование надзора и контроля за гриппом при подготовке к возможной пандемии // ЖМЭИ. — 2006. — № 5. — С. 4–16.
17. *Селькова Е.П., Семененко Т.А., Учайкин В.Ф. и др.* Профилактическая и лечебная эффективность арбидола // ЖМЭИ. — 2005. — № 4. — С. 12–18.
18. *Семёнова Н.П., Прокудина Е.Н., Львов Д.К. и др.* Влияние противовирусного препарата ингавирин на внутриклеточные преобразования и импорт в ядро нуклеокапсидного белка вируса гриппа А // Вопр. вирусол. — 2010. — Т. 55. — № 5. — С. 17–20.
19. *Слепушкин А.Н, Львов Д.К., Маринич И.Г. и др.* Эпидемиологические особенности гриппа последних лет // Вопр. вирусол. — 1998. — № 2. — С. 59–62.
20. *Федякина И.Т., Ямникова С.С., Галегов А., Львов Д.К.* Действия специальных противовирусных препаратов на репродукцию вирусов гриппа птиц A/H5, изолированных в России // Вопр. вирусол. — 2005. — № 4. — С. 35–37.
21. *Чучалин А.Г.* Синдром острого повреждения легких // РМЖ. — 2006. — Т. 14. — № 22. — С. 1582.
22. *Calvo C., Garcia-Garcia M.L., Centeno M. et al.* Influence C virus infection in children, Spain // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 10. — P. 1621–1622.

23. *CDC*. Update: Influenza A(H3N2)v transmission and guidelines — five states, 2011 // MMWR. — 2012. — V. 60. — P. 1741–1744.
24. *Hayden F.* WHO Guidelines in the use of vaccines and antivirals during influenza pandemic. Annex 5-consideration for the user of antivirals during an influenza pandemic. — Geneva, 2002.
25. *Horimoto T., Fukuda N., Iwatsuki-Horimoto R. et al.* Antigenic differences between H5N1 viruses isolated from humans in 1997 and 2003 // J. Vet. Med. Sci. (Tokyo). — 2004. — V. 66. — P. 303–305.
26. http://www.cdc.gov/flu/avian/index.htm (19 November 2004).
27. http://www.who.int/entity/influenza/human_animal_interface/EN_GIP_20120607.
28. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en/index.html/.
29. http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/2012_03_02_GIP_peer_reviewed/en/.
30. *Kawaoka Y., Krauss S., Webster R.G.* Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A virus in the 1957 and 1968 pandemics // J. Virol. — 1989. — V. 63. — P. 4603–4608.
31. *Koopmans M., Wilbrink B., Conyn M. et al.* Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands // Lancet. — 2004. — V. 393. — P. 587–593.
32. *Mounts A.W., Kwong H., Izurieta H.C. et al.* Case-control study of risk factors for avian influenza A(H5N1) disease, Hong Kong, 1997 // J. Infect. Dis. — 1997. — V. 180. — P. 505–508.
33. *Oxford J.S., Hockley D.J.* Orthomyxoviridae // In: Animal virus structure. — London, 1987. — P. 213–232.
34. *Peiris M., Yam W.C., Chan K.H. et al.* Influenza A (H9N2): aspects of laboratory diagnosis // J. Clin. Microbiol. — 1999. — V. 37. — P. 3426–3427.
35. *Semple A.B.* Epidemiology of the influenza epidemic in Liverpool in 1950–1951 // Proc. R. Soc. Med. — 1951. — V. 44. — P. 794–796.
36. *Taubenberger J.K., Reid A.H., Janczewsky T.A. et al.* Integrating historical, clinical and molecular genetic data in order to explain the origin and virulence of the 1918 Spanish influenza virus // Phil. Trans. R. Soc. Lond. — V. 356. — P. 1829–1836.
37. *Taylor H.R., Turner A.J.* A case report of fowl plaque keratoconjunctivitis // Br. J. Ophthalmol. — 1977. — V. 61. — P. 86–88.
38. *Walters J.H.* Influenza 1918: the contemporary perspective // Bull. NY Acad. Med. — 1978. — V. 54. — P. 855–864.

2.3.2.1.2. Пандемический грипп A (H1N1) pdm09

(*Львов Д.К., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю.*)

Изоляция вируса гриппа А от свиней (*Artiodactyla*: *Suidae*, *Sus*) была впервые осуществлена американским учёным Ричардом Шоупом (Shope) (1901–1966) в 1930 г. [50, 51]. Тогда это были эпидемические штаммы, адаптировавшиеся к организму свиней. Такие штаммы, длительное время успешно адаптирующиеся в популяциях свиней, принято обозначать «истинно свиные», или просто «свиные». Однако сохраняется возможность обратного проникновения «свиных» вариантов вируса из свиной в человеческую популяцию. Именно так и произошло накануне развития пандемии 2009 г. — реассортация двух генотипов вируса гриппа А (H1N1) свиней: т.н. «американского»[115] (ставшего источником сегментов PB2, PB1, PA, HA, NP и NS) и «европейского» (правильнее — «евразийского») (NA и M) генотипов (рис. 2.3.3) [10, 14]. Вместе с тем в более масштабной исторической ретроспективе в формировании пандемического варианта вируса гриппа А (H1N1) pdm09 приняли участие — помимо эпидемических — и «птичьи» предшественники [59]. Это стало возможным благодаря тому, что эпителиоциты свиней содержат как α2-6-, так и α2-3-сиалозиды, что делает возможным одновременную циркуляцию как эпидемических (с α2-6-аффинностью), так и «птичьих» (с α2-3-аффинностью) вариантов вируса (см. пар. 1.2.2.5.9).

Следует подчеркнуть, что заболевания людей «свиными» вариантами вируса гриппа А (H1N1) регистрировались и раньше (табл. 2.3.2), в том числе летальная первичная вирусная пневмония (ЛПВП) с летальными исходами. Однако такие ситуации ограничивались либо отдельными случаями, либо локальными эпидемическими вспышками.

«Первый звонок» грядущей пандемии 2009 г. «прозвенел» в середине марта, когда произошёл

[115] Следует иметь в виду, что среди вариантов вируса гриппа А свиней американского генотипа широко встречаются различные сочетания HA и NA: H1N1, H1N2, H2N1.

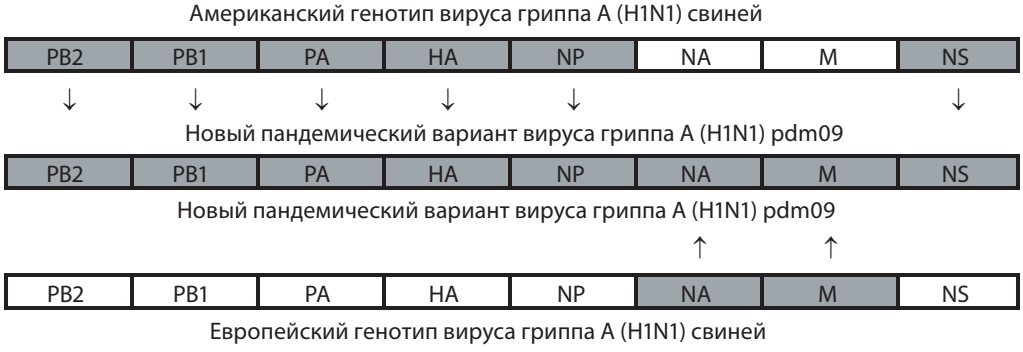


Рис. 2.3.3. Схема реассортации американского и европейского генотипов вируса гриппа А свиней, приведшей к появлению современного пандемического вируса гриппа А (H1N1) pdm09

неожиданный скачок заболеваемости ОРВИ в городе Ла-Глория (Мексика, штат Веракрус), и эпидемия охватила 60% населения города. К 12.04.2009 эпидемия гриппоподобного заболевания докатилась уже до столицы штата — города Веракрус, где официально было объявлено о превышении эпидемического порога [28]. 14.04.2009 нетипированный ранее штамм от госпитализированного 30.03.2009 в город Сан-Диего мальчика был субтипирован как вирус гриппа А (H1N1) pdm09[116] — прототипный штамм A/California/04/09[117]. 16.04.2009 власти Мексики официально известили ВОЗ об эпидемии пневмонии неясной этиологии, 25.04.2009 ВОЗ объявляет 3-й уровень предпандемической опасности, а уже 26.04.2009 заболевания гриппом А (H1N1) pdm09 зарегистрированы в Канаде. 27.04.2009 ВОЗ была вынуждена поднять уровень предпандемической опасности до 4-го, но вирус уже проник в Европу: в тот же день Испания и Великобритания (Шотландии) сообщили об изоляции вируса на своей территории. 29.04.2009 ВОЗ подняла уровень предпандемической опасности до 5-го, предпоследнего уровня предпандемической опасности на фоне регистрации 148 случаев в 9 странах. К 23.05.2009 количество лабораторно подтверждённых случаев заражения «свиным» гриппом достигает 12 022 (86 летальных случаев — 0,72%) в 43 странах. 11.06.2009 ВОЗ объявила о начале очередной пандемии гриппа, этиологически связанной с вирусом гриппа А (H1N1) pdm09 «свиного происхождения» на фоне 25 288 случаев (139 летальных — 0,55%) в 73 странах. За период пандемии (11.06.2009–10.08.2010) в мире грипп стал причиной гибели 18,5 тыс. человек.

Пик числа случаев заболевания гриппом А (H1N1) pdm09 в мире был зарегистрирован на 26–28-й неделе 2009 г. в Южном полушарии: там пандемия совпала с эпидемическим сезоном, и на 43–47-й неделе 2009 г. — в Северном полушарии, где на протяжении последних десятилетий активность вирусов гриппа была низкой. В странах Южного полушария пандемический вариант постепенно вытеснил из циркуляции сезонные штаммы вирусов гриппа, что обусловило моноэтиологичный характер эпидемического сезона. Начиная с 1-й недели 2010 г. наряду со снижением количества диагностированных случаев пандемического гриппа на глобальном уровне регистрировали рост числа диагностирования сезонных штаммов вируса гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В (в России — только В). К 25.09.2010 число лабораторно подтверждённых случаев гриппа А (H1N1) pdm09 в мире составило 18 449 [57].

[116] Для обозначения пандемического (2009–2010) варианта вируса гриппа А (H1N1), который ранее обозначался как А (H1N1) swl, или А (H1N1) v, ВОЗ рекомендует использовать А (H1N1) pdm09 [http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/terminology_ah1n1pdm09/].

[117] Штамм A/California/04/09 (H1N1) swl был передан 08.05.2009 из CDC (ID CDC 2009712047) в ГКВ РФ (Удостоверение ГКВ 2446) при НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН вместе с другим прототипным штаммом A/California/07/09 (H1N1) swl (ID CDC 2009712112, Удостоверение ГКВ 2447).

Таблица 2.3.2

Ранее зарегистрированные случаи заболевания людей, этиологически связанные со «свиными» вариантами вируса гриппа А (H1N1)

Год	Страна	Источник изоляции	Штамм	Литературный источник
1958	Чехословакия	Сельские жители	Нет данных	[39]
1974	США, штат Миннесота	Заболевший работник свинофермы	A/Mayo Clinic/103/74	[52]
1976	США, штат Нью-Джерси	230 новобранцев на базе Форт-Дикс	A/New Jersey/8/76	[36]
1979	США, штат Техас	Заболевший студент ветеринарного колледжа	A/Texas A&M/26/79	[32]
1982	США, штат Невада	Заболевшая пневмонией 4-летняя девочка	A/Nevada/DW341C/82	[44]
1986	Нидерланды	Больной ОРВИ	1 штамм	[33]
	Швейцария	Больные ОРВИ	2 штамма	
1988	США, штат Висконсин	Заболевшая пневмонией 32-летняя женщина на III триместре беременности	A/Wisconsin/DD845/88	[42]
1991	США, штат Мэриленд	Заболевший пневмонией зоотехник	A/Maryland/12/91	[54]

В Российской Федерации с конца апреля 2009 г. МЗ РФ проведены организационно-методические мероприятия по усилению надзора за активным выявлением случаев инфицирования людей новым штаммов вируса гриппа. Всех лиц с ОРВИ, прибывающих из стран, где зарегистрированы такие случаи (США, Мексика, Испания и др.), госпитализировали в ИКБ № 1 Москвы для уточнения диагноза и проведения расширенной диагностики.

Предпандемический период в ряде регионов России ещё сопровождался высокой заболеваемостью детей (города Владимир, Ярославль), обусловленной затянувшейся циркуляцией сезонных штаммов вирусов гриппа. В этот период усиление эпиднадзора было направлено в первую очередь за состоянием здоровья лиц, пребывающих в Россию из стран, где регистрировали случаи инфицирования вирусом гриппа А (H1N1) pdm09. Благодаря этому 21.09.2009 сотрудниками ЦЭЭГ при Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского был выявлен первый случай заболевания россиянина, прибывшего из США, а 24.05.2009 выделен и депонирован в ГКВ РФ (Удостоверение ГКВ 2452 с приоритетом 24.05.2009) первый штамм, получивший название A/IIV-Moscow/01/2009 (H1N1) pdm09 [C, D, E, 1B, A, 1F, F, 1A]. Второй и третий (A/IIV-Moscow/{02,03}/2009 (H1N1) swl) штаммы пандемического вируса гриппа были выделены 01.06.2009 и 10.06.2009 от россиян, прибывших из Италии и США соответственно. Результаты изучения биологических и молекулярно-генетических свойств этих штаммов не отличались от таковых, полученных в отношении первого штамма и эталонных вирусов A/California/{04,07}/2009 (H1N1) pdm09 [9, 10, 12].

Развитие пандемии в Российской Федерации имело два периода: май–август 2009 г., в течение которого регистрировали в основном «завозные случаи» пандемического гриппа A(H1N1) pdm09 (рис. 2.3.4), и с сентября 2009 г. — период активного распространения вируса с вовлечением всех возрастных групп и регистрируемой заболеваемостью, превышающей эпидемические пороги заболеваемости гриппом и ОРВИ с максимальными показателями в период 45–48-й недели (рис. 2.3.5) [4, 12, 10]. По данным ЦЭЭГ, установлено, что среди всех больных ОРВИ в Москве пандемический грипп выявлен в сентябре в 10,0%, в декабре — 50,0%, а среди диагностированных случаев гриппа в России доля пандемического гриппа составила в октябре — 80,0%, декабре — 96,0% [4]. При этом первые заносы пандемического

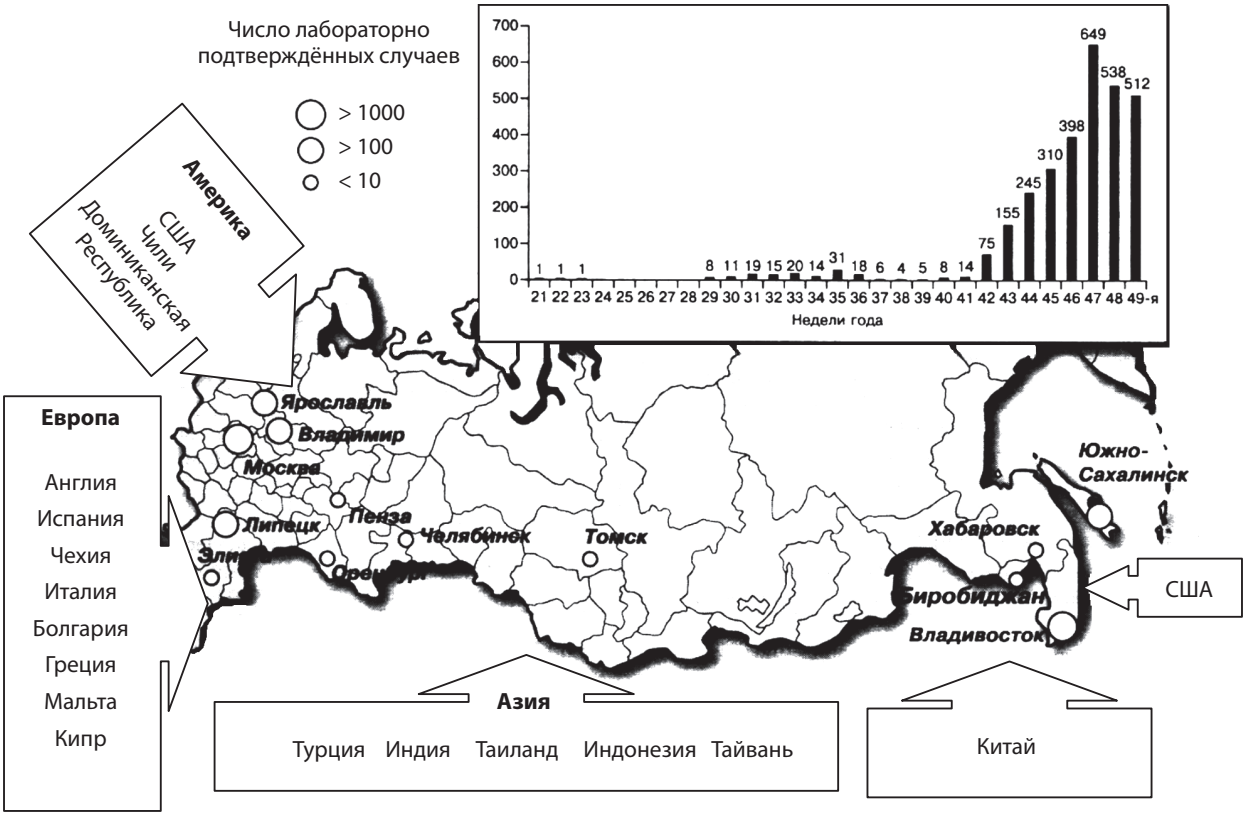


Рис. 2.3.4. Проникновение пандемического гриппа A (H1N1) pdm09 в Россию (май–ноябрь 2009 г.) [12]

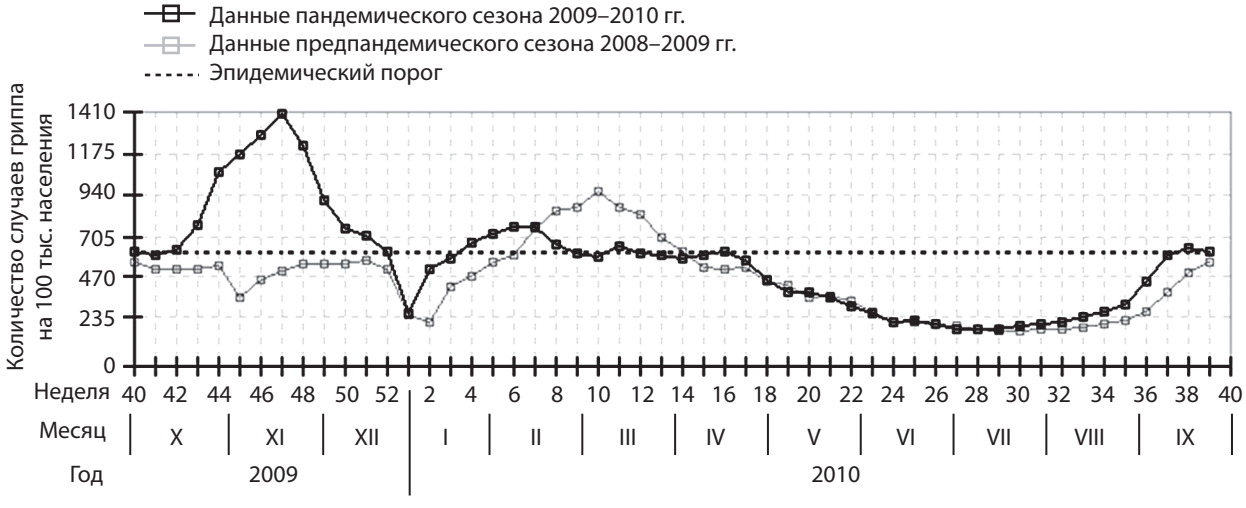


Рис. 2.3.5. Число лабораторно подтверждённых случаев гриппа в России (в расчёте на 100 тыс. населения) в эпидемиологическом сезоне 2009–2010 гг. [58]

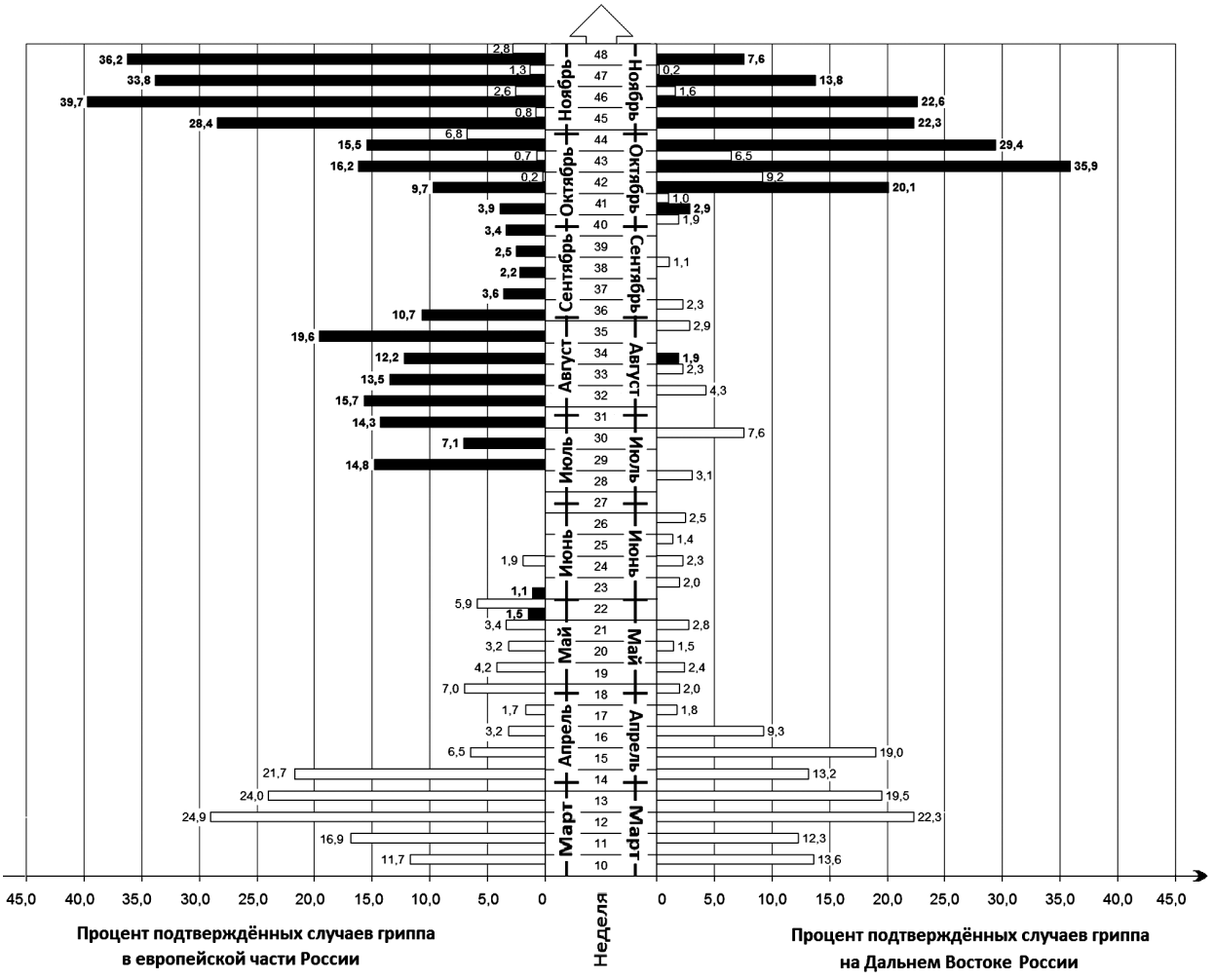


Рис. 2.3.6. Соотношение сезонного (□) и пандемического (■) гриппа на Дальнем Востоке и европейской части России в 2009 г. по данным выявления эпидемического гриппа среди больных ОРВИ [23]

вируса гриппа на Дальний Восток произошли на 2,0–2,5 мес. позже по сравнению с европейской частью России (рис. 2.3.6) [23].

Снижение показателей заболеваемости до сезонных уровней было отмечено к концу декабря 2009 г. Последующие подъёмы показателей заболеваемости ОРВИ в зимне-весенний период 2010 г. были связаны с активизацией вирусов гриппа В (см. рис. 2.3.5), что было подтверждено данными лабораторных исследований.

В сезоне 2010–2011 гг. в отличие от предыдущего начало подъёма заболеваемости регистрировали в январе, максимальные показатели заболеваемости были отмечены на 5–7-й неделе с последующим снижением до пороговых уровней к 11-й неделе 2011 г. (рис. 2.3.7). Наиболее вовлеченными в эпидпроцесс были дети дошкольного и школьного возраста. Установлена циркуляция трёх штаммов вирусов гриппа: A (H1N1) pdm09, A (H3N2) и B. Выявлены различия по долевому участию вирусов гриппа на отдельных территориях Российской Федерации. Детальное типирование выделенных штаммов определило соответствие подавляющего большинства из них вакцинным вирусам. Штаммы вируса гриппа A (H1N1) pdm09 сохранили чувствительность к осельтамивиру

Рис. 2.3.7. Число лабораторно подтверждённых случаев гриппа в России (в расчёте на 100 тыс. населения) в эпидсезоне 2010–2011 гг. [58]

и были резистентными к ремантадину. Долевое участие возбудителей ОРВИ негриппозной этиологии: вирусов парагриппа — 11,9%, аденовирусов — 5,9%, РСВ-инфекции — 3,5%, пневмонии микоплазменной этиологии — 0,7%, что было сравнимо с предыдущими эпидемическими сезонами [13].

Пандемический вариант вируса гриппа A (H1N1) pdm09 в отличие от эпидемических вариантов, циркулирующих в последние годы, вызывал наиболее высокую заболеваемость среди лиц молодого возраста [5, 12, 56], инфицировал нижние дыхательные пути и стал причиной быстропрогрессирующей пневмонии и острой дыхательной недостаточности [1, 15, 16, 47]. Основная заболеваемость регистрировалась среди лиц до 50 лет, из которых около 80% — в возрасте 20–39 лет; люди старше 60 лет вовлечены в пандемию в меньшей степени, что обусловлено наличием у них вируснейтрализующих АТ к вариантам субтипа H1N1 [6, 23, 29]. В то время как при эпидемическом гриппе 90% летальных случаев приходятся на лиц старше 60 лет, при пандемическом гриппе такой же уровень летальности отмечался среди лиц младше 60 лет [7, 15, 27]. Факторами риска тяжёлого течения и летальности являлись ожирение и беременность в III триместре [8, 24, 43] и сопутствующие заболевания: болезни сердца и сосудов, сахарный диабет, болезни лёгких, алкоголизм [3, 15, 34, 56].

В клинической картине неосложнённого гриппа доминировали симптомы интоксикации и поражения дыхательных путей. Начало болезни острое, однако у части пациентов уже за 1,0–1,5 сут отмечались недомогание, першение в горле, покашливание. Повышение температуры сопровождалось ознобом (96,5%), максимальные её значения имели место в первые сутки болезни: 38,0–38,9 °C — у 66,7%; 39,0–40,0 °C — у 33,3%. Головная боль (82,5%) локализовалась в лобно-височной области и часто сопровождалась головокружением (63,2%). Ведущими симптомами являлись слабость (100%), цианоз губ и слизистой оболочки мягкого нёба ротоглотки (100%), ломота (82,5%), у части больных наблюдалась тошнота (40,4%), рвота (19,3%). Диарея в первые 2 сут была отмечена у 10–60% больных [37]. Бронхитический синдром, характерный для пандемического гриппа, проявлялся болезненным из-за трахеита (77,2%) непродуктивным кашлем (96,5%), который был длительным — до 2–3 нед. [1–8, 15, 23, 29, 30, 34, 56].

Способность пандемического вируса гриппа A (H1N1) pdm09 инфицировать нижние дыхательные пути связана со смешанной рецепторной специфичностью и повышенной аф-

Таблица 2.3.3

Рецепторимитирующие олигосахариды, используемые для определения рецепторной специфичности методом СФА

Тип специфичности	Обозначение	Структурная формула
α2-3-	3′SL	Neu5Acα2-3Galβ1-4Glcβ
	3′SLN	Neu5Acα2-3Galβ1-4GlcNAcβ
	6-Su-3′SLN	Neu5Acα2-3Galβ1-4(6-O-Su)GlcNAcβ
	SLe^a	Neu5Acα2-3Galβ1-3(Fucα1-4)GlcNAcβ
	SLe^x	Neu5Acα2-3Galβ1-4(Fucα1-3)GlcNAcβ
	SLe^c	Neu5Acα2-3Galβ1-3GlcNAcβ
α2-6-	6′SL	Neu5Acα2-6Galβ1-4Glcβ
	6′-SLN	Neu5Acα2-6Galβ1-4GlcNAcβ
	6-Su-6′SLN	Neu5Acα2-6Galβ1-4(6-O-Su)GlcNAcβ

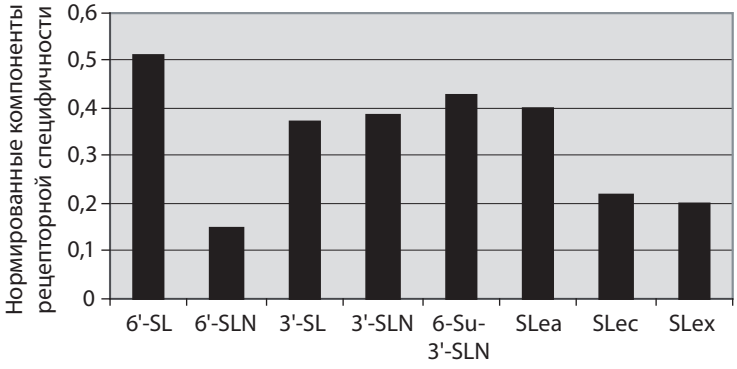


Рис. 2.3.8. Евклидово-нормированный[118] СРС штамма вируса гриппа A/California/04/2009 (H1N1) pdm09

финностью к α2-3-сиалозидам, которая имела место уже у самых ранних штаммов: на нормированном спектре рецепторной специфичности (СРС) A/California/04/2009 по результатам твердофазного сиалозидоферментного анализа (СФА) с набором рецепторимитирующих олигосахаридов (табл. 2.3.3) отчётливо видна смешанная α2-3/α2-6-специфичность с преобладанием авидности к 6'-SL среди α2-6-сиалозидов и 6-Su-3′-SLN — среди α2-3-сиалозидов (рис. 2.3.8). Похожие СРС имеют большинство штаммов пандемического вируса гриппа А, изолированных в 2009–2011 гг. [11, 15, 16, 22, 31, 38, 40].

На основании результатов факторного анализа множества СРС [18] отечественными исследователями был предложен скалярный коэффициент рецепторной специфичности $W_{3/6}$, позволяющий быстро выявлять основные особенности рецепторной специфичности штаммов вируса гриппа А. Параметр

[118] Пусть S_1, S_2, ..., S_n – рецепторимитирующие олигосахариды; $d(S_1)$, $d(S_2)$, ..., $d(S_n)$ – оптические сигналы в СФА за вычетом фоновых значений. Упорядоченное множество (вектор) $[d(S_i)]_{i=1...n}$ называется спектром рецепторной специфичности (СРС) данного штамма. Нормировка вида

$$\tilde{d}(S_i) = \frac{d(S_i)}{\sqrt{\sum_{j=1}^{n} d^2(S_j)}},$$

или евклидова нормировка, позволяет рассматривать нормированные векторы $\left[\tilde{d}(S_i)\right]_{j=1...n}$ как элементы единого евклидового пространства, причём все вектора имеют единичную длину, а углы между ними являются мерой различия их компонентного состава, что позволяет проводить классификацию штаммов по профилю СРС независимо от экспериментальных погрешностей в каждом конкретном эксперименте [18].

$W_{3/6}$ является отношением среднего значения компонент СРС для неразветвлённых α2-3-олигосахаридов к среднему значению для компонент СРС для неразветвлённых α2-6-олигосахаридов:

$$W_{3/6} = \frac{\frac{1}{2}\left[\tilde{d}(3'-SL)+\tilde{d}(3'-SLN)\right]}{\frac{1}{2}\left[\tilde{d}(6'-SL)+\tilde{d}(6'-SLN)\right]} = \frac{d(3'-SL)+d(3'-SLN)}{d(6'-SL)+d(6'-SLN)}.$$

Параметр $W_{3/6}$ характеризует превышение α2-3-РС над α2-6-РС: если $W_{3/6} << 1$, то доминирует α2-6-РС (свойственная сезонным эпидемическим штаммам); если $W_{3/6} >> 1$, то доминирует α2-3-РС (свойственная штаммам птичьего происхождения); если $W_{3/6} \approx 1$, то имеет место смешанная РС (свойственная штаммам пандемического вируса гриппа А (H1N1) pdm09).

Смешанный α2-3/α2-6-тип рецепторной специфичности вируса гриппа А (H1N1) pdm09 с самого начала указывал на возможность эволюции возбудителя в направлении селекции пневмотропных вариантов. Действительно, с середины августа 2009 г. в мире, по официальным данным, смертность выросла в 3 раза, достигнув в октябре 2009 г. более 1%, что на порядок выше в сравнении с сезонным гриппом. В ноябре 2009 г. — январе 2010 г. в Центр экологии и эпидемиологии гриппа (ЦЭЭГ) при ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздравсоцразвития России были переданы на экспертизу более 80 материалов от умерших больных — во всех случаях смерть наступила от пневмонии без прижизненного этиологического диагноза, а следовательно, без ранней этиотропной терапии. Установлена корреляция между тяжестью заболевания и величиной коэффициента рецепторной специфичности $W_{3/6}$: чем выше этот коэффициент, тем драматичнее, включая смертельные исходы, развивается заболевание [8, 15]. Пневмонии были наиболее грозным осложнением пандемического гриппа. В настоящее время выделяют три типа пневмонии: первичная вирусная, вирусно-бактериальная и пневмония после 14-го дня от начала заболевания, как правило, связанная с грамотрицательной микрофлорой [20, 22].

В клинической картине гриппа, осложнённого ранней пневмонией (вирусная пневмония первых двух дней заболевания), преобладают симптомы интоксикации и синдром вирусиндуцированного острого повреждения лёгких (ОПЛ) с последующим развитием ОРДС. Мультидолевое поражение лёгких и выраженная дыхательная недостаточность (ДН) являются признаками тяжёлого осложнения вирусной пневмонии ОПЛ/ОРДС и характеризуются высокой потребностью в искусственной вентиляции лёгких — ИВЛ (80–100%) и летальностью до 60% [20]. В клинической картине на фоне ярких симптомов гриппозной инфекции усиливается и приобретает приступообразный характер кашель, в скудной мокроте определяются прожилки крови, появляются одышка, артериальная гипотензия, развивается тяжёлая гипоксемия. При рентгенографии выявляются (чаще в базальных отделах) двусторонние сливные инфильтративные затемнения, нередко — плевральный выпот. При аускультации лёгких дыхание ослаблено, прослушиваются крепитирующие хрипы, $SpO_2 < 90\%$. Прогрессирующая гипоксемия вызывает необходимость в ИВЛ (70–100%) уже через 24–48 ч от начала болезни [2, 8, 47]. Глубокая лейкопения, тромбоцитопения, повышенный уровень лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, креатинина и мочевины являлись маркёрами неблагоприятного прогноза заболевания [46, 47].

Вторичная пневмония развивается после 5–7 сут заболевания и обусловлена присоединением бактериальной инфекции, чаще — *Pneumococcus pneumoniae* (до 50%). Тяжёлым течением и склонностью к абсцедированию характеризуется пневмония, возбудителем которой является *Staphylococcus aureus* (летальность — до 70%). Такая пневмония развивается в конце 1-й – начале 2-й недели заболевания. Температура тела не достигает нормальных значений, к 6–7-м суткам вновь повышается до фебрильных значений, кашель усиливается, приобретает влажный характер, часто ощущается боль в грудной клетке, связанная с дыхани-

ем, меняется цвет мокроты, в которой появляется примесь крови. При аускультации лёгких выслушиваются как сухие, так и влажные хрипы. Рентгенологически выявляются консолидирующие пневмонические очаги и диффузные инфильтраты. Пневмония может приобретать затяжной характер [26, 49].

Тяжёлые формы гриппа сопровождаются системными сосудистыми изменениями и мультиорганным поражением с развитием полиорганной недостаточности и грубыми геморрагическими изменениями внутренних органов (геморрагический панкреатит, геморрагический энтероколит, синдром почечной недостаточности, миокардит) [1, 21].

Штаммы, изолированные от больных ЛПВП, имели повышенную рецепторную специфичность к α2-3-олигосахаридам, обусловленную аминокислотными заменами в РСС HA1: D222{G, N, E}, Q223R (рис. 2.3.9, см. вклейку, табл. 2.3.4). Вычисляя для каждого штамма величину параметра $W_{3/6}$, для каждой группы ($W_{3/6} \le 1{,}0$ или $1{,}0 < W_{3/6} \le 1{,}5$ или $1{,}5 < W_{3/6}$) определяли частоту интересующих аминокислотных замен и ЛПВП. Соответствующие данные представлены на рис. 2.3.9 и в табл. 2.3.4. Для группы $W_{3/6} \le 1{,}0$ отсутствуют случаи ЛПВП, в группе $1{,}0 < W_{3/6} \le 1{,}5$ их частота 5,4%, а в группе $1{,}5 < W_{3/6}$ — почти на порядок выше (52,0%). Это согласуется с ранее полученными нами данными [17] по высоковирулентным штаммам гриппа A (H5N1) птиц, $W_{3/6} > 2{,}5$, что, по данным ВОЗ и научной литературы, сочетается у людей с тяжёлой первичной вирусной пневмонией и 60% летальностью. В нашем случае в группе $W_{3/6} > 1{,}5$ летальность также выявлена в 60%, тогда как в группах $1{,}0 < W_{3/6} \le 1{,}5$ и $W_{3/6} \le 1{,}0$ — около 30 и 0% соответственно.

Возрастание α2-3-РС коррелирует с возрастанием частоты аминокислотных замен в РСС HA1: 6,0%, 37,8 и 44,0% соответственно. Среди замен в 222-й позиции HA1 чаще всего (3,0%, 27,0%, 36,0%) встречается замена на G, которая рассматривается как маркёр повышения рецепторной специфичности к α2-3-сиалозидам [11, 16, 38, 45, 55]. Замена D222N также описана в связи возникновением тяжёлых форм гриппа [15, 25]. Замена D222E характерна для птичьих штаммов [35, 41, 48], однако встречается лишь в группе $W_{3/6} \le 1{,}0$ (аналогичное наблюдение о связи D222E с нелетальными случаями гриппа A (H1N1) pdm09 имеется в [53]): по-видимому, эта замена слишком «радикальна» и не способствует репродукции в клетках млекопитающих. Аминокислотная замена Q223R и её влияние на возрастание α2-3-РС и вероятности ЛПВП описаны нами впервые. При этом указанная замена значима, так как отрицательно

Таблица 2.3.4

Корреляция между рецепторной специфичностью штаммов пандемического вируса гриппа A (H1N1) pdm09 от госпитализированных пациентов (2009–2011), структурой РСС HA1 и вероятностью развития ЛПВП

<table>
<tr><th colspan="3" rowspan="2">Штаммы</th><th colspan="2">Преобладание α2-6-специфичности</th><th colspan="4">Преобладание α2-3-специфичности</th><th colspan="2" rowspan="2">Итого</th></tr>
<tr><th colspan="2">$W_{3/6} \le 1{,}0$</th><th colspan="2">$1{,}0 < W_{3/6} \le 1{,}5$</th><th colspan="2">$1{,}5 < W_{3/6}$</th></tr>
<tr><td colspan="3">Количество</td><td colspan="2">67</td><td colspan="2">37</td><td colspan="2">25</td><td colspan="2">129</td></tr>
<tr><td colspan="3">От больных ЛПВП</td><td colspan="2">0</td><td colspan="2">11 (29,7%)</td><td colspan="2">15 (60,0%)</td><td colspan="2">26 (20,2%)</td></tr>
<tr><td rowspan="6">Замены в сайтах HA1</td><td rowspan="4">D222 →</td><td>G</td><td>2 (3,0%)</td><td rowspan="4">4 (6,0%)</td><td>10 (27,0%)</td><td rowspan="4">14 (37,8%)</td><td>9 (36,0%)</td><td rowspan="4">11 (44,0%)</td><td>21 (16,3%)</td><td rowspan="4">29 (22,5%)</td></tr>
<tr><td>N</td><td>0</td><td>3 (8,1%)</td><td>2 (8,0%)</td><td>5 (3,9%)</td></tr>
<tr><td>E</td><td>2 (3,0%)</td><td>0</td><td>0</td><td>2 (1,6%)</td></tr>
<tr><td>V</td><td>0</td><td>1 (2,7%)</td><td>0</td><td>1 (0,8%)</td></tr>
<tr><td>Q223 →</td><td>R</td><td colspan="2">0</td><td colspan="2">2 (5,4%)</td><td colspan="2">13 (52,0%)</td><td colspan="2">15 (11,6%)</td></tr>
<tr><td>D222Q223 →</td><td>любые замены</td><td colspan="2">4 (6,0%)</td><td colspan="2">15 (40,5%)</td><td colspan="2">20 (80,0%)</td><td colspan="2">39 (30,2%)</td></tr>
</table>

заряженный а.о. замещается положительно заряженным. По нашим данным, среди штаммов, выделенных от больных ЛПВП, в 88,5% обнаружены аминокислотные замены в РСС НА1, причём в 69,2% замены обнаружены в D222 (в основном на G) и в 30,8% — в Q223. Среди штаммов от больных с благополучным исходом мутации в РСС НА1 имели место лишь в 15,5%: в сайте D222 — 10,7%, в сайте Q223 — в 6,8% (табл. 2.3.5).

Для тех штаммов, где изоляция была проведена из различных участков респираторного тракта (бронхов, трахеи, лёгкого), имеет место соотношение $W_{3/6}$(бронхи) < $W_{3/6}$(трахея) < $W_{3/6}$(лёгкое), что отражает возрастающую положительную селекцию вируса в направлении α2-3-РС при движении вниз по респираторному тракту человека. Например, у погибших больных с Чукотки в пробах из носоглотки найден немутировавший пандемический вирус (D222), в трахее–бронхах — смесь не мутанта и мутанта (D222+G222+N222), а в лёгких — только мутанты (G222+N222) с изменённой РС. Это стало прямым подтверждением на клиническом материале формирования мутантов с их последующей селекцией.

Морфологическая картина в лёгких характеризовалась диффузным альвеолярным повреждением (ДАП), внутриальвеолярными кровоизлияниями. Трахеит и бронхит носили тотальный характер, определялись деструкция и десквамация эпителия, метаплазия с инфильтрацией подслизистого слоя с очагами некроза [19]. ДАП характеризовалось наличием гиалиновых мембран по контуру альвеол, внутриальвеолярными отёком, десквамацией и метаплазией альвеолярного эпителия [19, 21]. Острая экссудативная стадия ДАП развивается в первые 3–4-е сутки болезни у крайне тяжёлых пациентов. По результатам аутопсии чаще наблюдается сочетание острой и организующейся стадии ДАП, в поздние сроки — сочетание организации и фиброза в ткани лёгких [19].

У пациентов, выживших после ОДП/ОРДС, в течение года (период наблюдения) отмечалась положительная динамика показателей функции внешнего дыхания, КТ-картина соответствовала норме у 40% пациентов [2].

Лечебный алгоритм пандемического гриппа А (H1N1) pdm09 состоит из базисной (противовирусной) терапии и респираторной поддержки. Химиопрепараты прямого действия — осельтамивир (Тамифлю®) и занамивир (Реленза®) — являются высокоэффективными при пандемическом гриппе в средних терапевтических дозах (150 мг/сут *per os* и 10 мг/сут ингаляционно *per os* в течение 5 сут соответственно). Кроме того, для лечения гриппа успешно применяется отечественный препарат Ингавирин® [6, 7]. При тяжёлых формах рекомендовано применение высоких терапевтических доз и увеличение продолжительности курса. У тяжёлых больных допускается одновременное назначение двух антивирусных препаратов: Тамифлю® и Ингавирина®. Респираторная поддержка в алгоритме лечения для тяжёлых и осложнённых пневмонией формах гриппа осуществляется тремя

Таблица 2.3.5

Обнаружение аминокислотных замен в РСС гемагглютинина в штаммах от госпитализированных больных с летальным и благоприятным исходом заболевания (2009–2011)

Исход заболевания	Обнаруженные замены в РСС НА1												Штаммы с заменами в РСС НА1	
	D222										Q223			
	G		N		E		V		Итого		R			
	n	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%
Летальный (26 пациентов)	13	50,0	4	15,4	0	0	1	3,8	18	69,2	8	30,8	23	88,5
Нелетальный (103 пациента)	8	7,8	1	1,0	2	1,9	0	0	71	10,7	7	6,8	16	15,5

способами: ингаляция чистым медицинским кислородом, неинвазивная вентиляция лёгких и ИВЛ. Целесообразно назначение препаратов для улучшения мукоцилиарного клиренса и борьбы с непродуктивным кашлем (введение препаратов через небулайзер: ацетилцистеин, сальбутамол, вародуал). В стартовой эмпирической терапии пневмонии используются цефалоспорины III–IV поколения, карбапенемы, респираторные фторхинолоны IV генерации; при стафилококковой этиологии — ванкомицин или линезолид [20].

Литература

1. *Авдеев С.Н.* Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, вызванный вирусом гриппа А (H1N1) // Пульмонология. — 2010. — Прил. 1. — С. 32–46.
2. *Авдеев С.Н., Карчевская Н.А., Баймаканова Г.Е. и др.* Годичное наблюдение за больными, перенёсшими острое повреждение лёгких/острый респираторный дистресс-синдром, вызванный вирусом гриппа А (H1N1) // Пульмонология. — 2011. — № 4. — С. 58–67.
3. *Бобылёва З.Д., Лещенко И.В., Кривоногов А.В.* Грипп и пневмония, обусловленная вирусом А (H1N1), и хронические неинфекционные заболевания человека // Пульмонология. — 2010. — Прил. 1. — С. 15–20.
4. *Динамика* развития пандемии гриппа в Российской Федерации. Постановление Президиума РАМН от 17 марта 2010 г. № 45. — М: РАМН, 2010. — 5 с.
5. *Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Малышев Н.А. и др.* Стратегия ранней противовирусной терапии при гриппе как профилактика тяжёлых осложнений // Пульмонология. — 2010. — Прил. 1. — С. 9–14.
6. *Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др.* Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствие ранней этиотропной терапии как фактор риска развития тяжёлых форм заболевания // Тер. арх. — 2011. — Т. 83. — № 9. — С. 48–53.
7. *Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю., Меркулова Л.Н. и др.* Этиотропная терапия гриппа: уроки последней пандемии // Вестн. РАМН. — 2011. — № 5. — С. 35–40.
8. *Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю., Прошина Е.С. и др.* Клинико-патогенетические особенности и оптимизация противовирусной терапии пандемического гриппа А (H1N1) pdm09 // Вопр. вирусол. — 2012. — Прил. 1.
9. *Львов Д.К.* Грипп и другие новые и возвращающиеся инфекции Северной Евразии: глобальные последствия // Фед. справ. здравоохр. России. — 2010. — Вып. 11. — С. 209–219.
10. *Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г. и др.* Изоляция 24.05.2009 и депонирование в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ от 24.05.2009 № 2452) первого штамма A/Moscow/01/2009 (H1N1) swl, подобного свиному вирусу А (H1N1) от первого выявленного 21.05.2009 больного в г. Москве // Вопр. вирусол. — 2009. — Т. 54. — № 6. — С. 10–14.
11. *Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов АГ. и др.* Возможная связь летальной пневмонии с мутациями пандемического вируса гриппа А / H1N1 swl в рецепторсвязывающем сайте субъединицы НА1 гемагглютинина // Вопр. вирусол. — 2010. — Т. 55. — № 4. — С. 4–9.
12. *Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. и др.* Распространение нового пандемического вируса гриппа А (H1N1) v в России // Вопр. вирусол. — 2010. — Т. 55. — № 3. — С. 4–9.
13. *Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. и др.* Особенности социркуляции вирусов гриппа в постпандемический период 2010–2011 гг. по итогам деятельности Центра экологии и эпидемиологии гриппа ФГУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздравсоцразвития России // Вопр. вирусол. — 2012. — Т. 57. — № 1. — С. 20–28.
14. *Львов Д.К., Малышев Н.А., Колобухина Л.В и др.* Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом А / H1N1 swl: клиника, диагностика, лечение: Метод. рек. — М.: Департамент здравоохранения г. Москвы, 2009. — 18 с.
15. *Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Бовин Н.В. и др.* Корреляция между рецепторной специфичностью штаммов пандемического вируса гриппа А (H1N1) pdm09, изолированных в 2009–2011 гг., структурой рецепторсвязывающего сайта и вероятностью развития летальной первичной вирусной пневмонии // Вопр. вирусол. — 2012. — Т. 57. — № 1. — С. 14–20.
16. *Львов Д.К., Яшкулов К.Б., Прилипов А.Г. и др.* Обнаружение аминокислотных замен аспарагиновой кислоты на глицин и глутаминовую кислоту в рецепторсвязывающем сайте гемагглютинина в штамме пандемического вируса гриппа H1N1 от больных с летальным исходом и со среднетяжёлой формой заболевания // Вопр. вирусол. — 2010. — Т. 55. — № 3. — С. 15–18.
17. *Прошина Е.С., Щелканов М.Ю., Федякина И.Т. и др.* Рецепторная специфичность штаммов высоковирулентного вируса гриппа А (H5N1), изолированных на территории России (2005–2010) // В сб.: Матер. 9-й научн.-практ. конф. «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (Москва, РФ; 6–7 октября 2011 г.). — М.: Департамент здравоохранения г. Москвы, 2011. — С. 73–74.

18. *Стариков Н.С., Щелканов М.Ю., Бовин Н.В., Львов Д.К.* Статистические подходы к обработке спектров рецепторной специфичности вирусов гриппа А // В сб.: Матер. 9-й научн.-практ. конф. «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (Москва, РФ; 6–7 октября 2011 г.). — М.: Департамент здравоохранения г. Москвы, 2011. — С. 80–81.
19. *Черняев А.Л., Поминальная В.М., Самсонова М.В.* Пандемия гриппа А / H1N1 2009 года: эпидемиология, клиника, патологическая анатомия // Пульмонология. — 2010. — Прил. 1. — С. 47–52.
20. *Чучалин А.Г., Колобухина Л.В.* Грипп А (H1N1) swl: клинические аспекты, диагностический алгоритм и стратегия лечения // В сб.: Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций. — М., 2011. — С. 17–30.
21. *Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Зайратьянц О.В.* Патологическая анатомия лёгких при гриппе А по данным аутопсий // Пульмонология. — 2010. — № 1. — С. 5–11.
22. *Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К.* Грипп: история, клиника, патогенез // Леч. вр. — 2011. — № 10. — С. 33–38.
23. *Щелканов М.Ю., Львов Д.Н., Федякина И.Т. и др.* Динамика распространения пандемического гриппа А / H1N1 swl на Дальнем Востоке в 2009 г. // Вопр. вирусол. — 2010. — Т. 55. — № 3. — С. 10–15.
24. *ANZIC* Influenza Investigators and Australian Maternity Outcomes Surveillance System. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study // Brit. Med. J. — 2010. — V. 340. — P. 1279.
25. *Balraj P., Sidek H., Suppiah J. et al.* Molecular analysis of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Malaysia associated with mild and severe infections // Malays. J. Pathol. — 2011. — V. 33. — № 1. — P. 7–12.
26. *Blau D.M., Denison A.M., Bhatnagar J. et al.* Fatal infectious diseases during pandemic (H1N1) 2009 outbreak // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 11. — P. 2069–2070.
27. *Butler D.* Portrait of year-old pandemic // Nature. — 2010. — V. 464. — P. 1112–1113.
28. *CDC.* Outbreak of swine-origin Influenza A (H1N1) virus infection: Mexico, March-April 2009 // MMWR. — 2009. — V. 58. — № 17. — P. 467–470.
29. *CDC.* Intensive care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection // MMWR. — 2009. — V. 58. — № 27. — P. 749–752.
30. *Centers* of infections disease research and policy. Novel H1N1 influenza (swine flu) // http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/influenza/swineflu.
31. *Childs R.A., Palma A.S., Wharton S. et al.* Receptor-binding specificity of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray // Nat. Biotechnol. — 2009. — V. 27. — № 9. — P. 797–799.
32. *Dacso C.C., Couch R.B., Six H.R. et al.* Sporadic occurrence of zoonotic swine influenza virus infections // J. Clin. Microbiol. — 1984. — V. 20. — № 4. — P. 833–835.
33. *De Jong J.C., Paccaud M.F., de Ronde-Verloop F.M. et al.* Isolation of swine-like influenza A (H1N1) viruses from man in Switzerland and The Netherlands // Ann. Inst. Pasteur. Virol. — 1988. — V. 139. — P. 429–437.
34. *Dominguez-Cherit G., Lapinsky S.E., Macias A.E. et al.* Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico // JAMA. — 2009. — V. 302. — № 17. — P. 1880–1887.
35. *Gambaryan A.S., Tuzikov A.B., Piskarev V.E. et al.* Specification of receptor-binding phenotypes of influenza virus isolates from different hosts using synthetic sialylglycopolymers: non-egg-adapted human H1 and H3 influenza A and influenza B viruses share a common high binding affinity for 6'-sialyl(N-acetyllactosamine) // Virology. — 1997. — V. 232. — P. 345–350.
36. *Gaydos J.C., Top F.H. Jr., Hodder R.A. et al.* Swine influenza A outbreak, Fort Dix, New Jersey, 1976 // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — P. 23–28.
37. *Hackett S., Hill L., Patel J. et al.* Clinical characteristics of pediatric H1N1 admissions in Birmingham, UK // Lancet. — 2009. — V. 374. — № 9690. — P. 605–606.
38. *Kilander A., Rykkvin R., Dudman S.G. et al.* Observed association between the HA1 mutation D222G in the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus and severe clinical outcome, Norway 2009–2010 // Euro Surveill. — 2010. — V. 15. — № 9. — P. 19498.
39. *Kluska V., Macku M., Mensik J.* Demonstration of antibodies against swine influenza viruses in man // Cesk. Pediatr. — 1961. — V. 16. — P 408–414.
40. *Mänz B., Matrosovich M., Bovin N. et al.* A polymorphism in the hemagglutinin of the human isolate of a highly pathogenic H5N1 influenza virus determines organ tropism in mice // J. Virol. — 2010. — V. 84. — № 16. — P. 8316–8321.
41. *Matrosovich M., Tuzikov A., Bovin N. et al.* Early alterations of the receptor-binding properties of H1, H2, and H3 avian influenza virus hemagglutinins after their introduction into mammals // J. Virol. — 2000. — V 74. — № 18. — 8502–8512.
42. *McKinney W.P., Volkert P., Kaufman J.* Fatal swine influenza pneumonia during late pregnancy // Arch. Intern. Med. — 1990. — V. 150. — P. 213–215.
43. *Morgan O.W., Bramley A., Fowlkes A. et al.* Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease // PLoS One. — 2010. — V. 5. — № 3. — e9694.
44. *Patriarca P.A., Kendal A.P., Zakowski P.C. et al.* Lack of significant person-to-person spread of swine in-

fluenza-like virus following fatal infection in an immunocompromised child // Amer. J. Epidemiol. — 1984. — V. 119. — P. 152–158.
45. *Puzelli S., Facchini M., Spagnolo D. et al.* Transmission of hemagglutinin D222G mutant strain of pandemic (H1N1) 2009 virus // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 5. — P. 863–865.
46. *Rello J., Pop-Vicas A.* Clinical review: primary influenza viral pneumonia // Crit. Care. — 2009. — V. 13. — № 6. — P. 235.
47. *Rello J., Rodriguez A., Ibanez P. et al.* Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A (H1N1) v in Spain // Crit. Care Med. — 2009. — V. 13. — № 5. — P. 148.
48. *Rogers G.N., Paulson J.C., Daniels R.S. et al.* Single amino acid substitutions in influenza haemagglutinin change receptor binding specificity // Nature. — 1983. — V. 304. — № 5921. — P. 76–78.
49. *Shieh W.J., Blau D.M., Denison A.M. et al.* 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States // Amer. J. Pathol. — 2010. — V. 177. — P. 166–175.
50. *Shope R.E.* Swine influenza: I. Experimental transmission and pathology // J. Exp. Med. — 1931. — V. 54. — P. 349–359.
51. *Shope R.E.* Swine influenza: III. Filtration experiments and etiology // J. Exp. Med. — 1931. — V. 54. — P. 373–385.
52. *Smith T.F., Burgert E.O. Jr., Dowdle W.R. et al.* Isolation of swine influenza virus from autopsy lung tissue of man // New Engl. J. Med. — 1976. — V. 294. — P. 708–710.
53. *Valli M.B., Selleri M., Meschi S. et al.* Hemagglutinin 222 variants in pandemic (H1N1) 2009 virus // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 4. — P. 749–751.
54. *Wentworth D.E., Thompson B.L., Xu X. et al.* An influenza A (H1N1) virus, closely related to swine influenza virus, responsible for a fatal case of human influenza // J. Virol. — 1994. — V. 68. — P. 2051–2058.
55. *WHO. Preliminary* review of D222G amino acid substitution in haemagglutinin of pandemic influenza A (H1N1) 2009 viruses // WHO Report. — 28 December 2009. www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_d222g/en/index.html.
56. *WHO. Clinical* management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance // www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf.
57. *WHO. Pandemic* (H1N1) 2009 // www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html.
58. *WHO Euro* Influenza Network. Statistics for 2009–2010 season // www.euroflu.org.
59. *Zimmer S.M., Burke D.S.* Historical Perspective — Emergence of Influenza A (H1N1) viruses // New Engl. J. Med. — 2009. — V. 361. — P. 279–285.

2.3.2.1.3. Птичий грипп A (H5N1) (см. пар. 2.4.2.11, 2.4.2.12)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Природным резервуаром вируса гриппа А являются птицы водно-околоводного экологического комплекса — в первую очередь подсемейство речных уток (*Anatinae*) семейства утиных (*Anatidae*), а также семейства чайковых (*Laridae*) и крачковых (*Sternidae*) [8, 45, 50, 59]. Из 116 известных на сегодняшний день субтипов вируса гриппа А 114 (98,3%) изолированы от диких птиц [28, 58]. Преодолевая межвидовые барьеры, вирусы гриппа А проникают в популяции новых потенциальных хозяев (в том числе человека) и адаптируются к ним. Источник видового разнообразия вирусов гриппа А находится в популяциях диких птиц, поэтому грипп А следует рассматривать как зооантропонозную инфекцию [5, 7, 20, 23, 24, 50–52, 60].

Ключевым элементом преодоления вирусами гриппа А птиц межвидового барьера является изменение их рецепторной специфичности. НА вирусов птичьего происхождения, имея аффинность рецепторсвязывающего сайта к 2′-3′-сиаловым кислотам [1, 2], поражают главным образом эпителий кишечника птиц. Инфекция слабовирулентными (LPAI — low pathogenic avian influenza) вариантами этого вируса может протекать инаппарантно, в форме энтерита. Высоковирулентные (HPAI — highly pathogenic avian influenza) варианты, связанные с подтипами НА/Н5 и НА/Н7, вызывают системное заболевание — классическую чуму птиц (КЧП), при котором ведущими симптомами становятся поражения нервной и сосудистой систем [21, 56]. Молекулярным маркёром HPAI-фенотипа служит обогащение сайта протеолитического нарезания НА базофильными аминокислотными остатками [33]. КЧП способна вызвать обширные эпизоотии с уровнем падежа, приближающимся к 100%. По мере роста численности людей и поголовья сельскохозяйственных птиц такие эпизоотии становятся всё более масштабными, увеличивая риск преодоления вирусом межвидового барьера и формирования нового пандемического варианта. Варианты вирусов гриппа А,

адаптированные к млекопитающим, имея аффинность рецепторсвязывающего сайта HA к 2′-6′-сиаловым кислотам [1, 11, 19, 27, 55], поражают эпителий слизистой оболочки верхних отделов респираторного тракта, в результате чего происходит дегенерация, некроз и отторжение поражённых клеток трахеи и бронхов с последующим поражением сосудистой и нервной систем [3, 4, 22].

Вероятность преодоления вирусом межвидового барьера резко возрастает в период обширных эпизоотий, когда интенсифицируются популяционные взаимодействия вирусов с их рецентными и потенциальными хозяевами. Современные вирусологические и молекулярно-генетические методы позволяют детально «протрассировать» и превращение LPAI → HPAI, и появление у вируса эпидемического потенциала [6, 7, 24].

Одна из наиболее опасных — в контексте формирования пандемического варианта — эпизоотий HPAI/H5N1 началась в Юго-Восточной Азии в 1997 г. Опасность представляли отсутствие у человечества коллективного иммунитета против вирусов гриппа A (H5) и способность HPAI/H5N1 вызывать смертельно опасную первичную вирусную пневмонию у млекопитающих — заразившихся от птиц людей (с летальностью 6/18 ≈ 33,3%) [35, 36, 38] и экспериментально инфицированных мышей [39, 49]. Прототипным штаммом для первой волны эпизоотии 1997 г. стал A/chicken/HK/258/97 (H5N1) [G, G, E, 5J, F, 1G, F, 1E] (т.н. генотип 0, или H5J 0). Этот штамм сформировался в результате множественных реассортаций: источником HA стал A/goose/Guangdong/1/96 (H5N1) [K, G, D, 5J, F, 1J, F, 2A]; NA — A/teal/HK/W312/97 (H6N1) [G, G, E, 6B, F, 1G, F, 1E]; внутренних генов — A/teal/HK/W312/97 (H6N1) и A/quail/HK/G1/97 (H9N2) [G, G, E, 9B, F, 2E, F, 1E] [40, 43].

Вторая волна эпизоотии началась в 1999–2000 г., когда произошли новые реассортации, в которых участвовали A/goose/Guangdong/1/96 (H5N1) и A/duck/HK/Y280/97 (H9N2) [K, G, E, 9C, F, 2B, F, 1E], и сформировались HPAI/H5N1/01, принадлежащие реассортационным генотипам A–E[119] [41, 42].

Третью волну эпизоотии предсказали российские исследователи [53], когда осенью 2001 г. была обнаружена аномально высокая интенсивность циркуляции вирусов гриппа A (H5) в популяциях диких птиц, мигрирующих в Юго-Восточную Азию вдоль Дальневосточно-Притихоокеанского миграционного русла. Осенью 2003 г. эпизоотия HPAI/H5N1 охватила Юго-Восточную Азию, и создалась угроза заноса этого вируса с мигрирующими птицами в Северную Евразию.

Весной 2005 г. HPAI/H5N1 проник на территорию юга Западной Сибири из Юго-Восточной Азии вдоль Джунгарского пролётного русла, пролегающего через оз. Кукунор (пров. Цинхай, КНР) и т.н. Джунгарские ворота — тектоническое понижение между Тянь-Шанем и Монгольским Алтаем.

Летом 2005 г. эпизоотия среди диких и домашних птиц начала развиваться в Чановской котловине. Официальная летопись эпизоотии датируется 10 июля 2005 г., когда в с. Суздалка (Доволенский р-н Новосибирской обл.) были зарегистрированы первые случаи заболевания сельскохозяйственных птиц, однако ретроспективно было установлено, что эпизоотия началась по крайней мере тремя неделями раньше, ещё в середине июня, в популяциях диких птиц [13, 24, 26]. В течение июля 2005 г. эпизоотия охватила практически весь юг Западной Сибири (табл. 2.3.6).

Отечественные специалисты оперативно расшифровали эпизоотию, и уже 8 августа 2005 г. первые вирусные штаммы были депонированы в ГКВ РФ [13]. Прототипными штаммами стали A/grebe/Novosibirsk/29/05 (H5N1) (ГКВ 2372), изолированный от большой поганки (*Podiceps cristatus*) без признаков заболевания, и A/duck/Novosibirsk/56/05 (H5N1) (ГКВ 2371), изолированный от больной домашней утки (*Anas platyrhynchos domesticus*). Было установлено, что указанная эпизоотия этиологически связана с HPAI/H5N1 [K, G, D,

[119] Реассортационные генотипы A–E, представляющие собой устойчивую комбинацию сегментов вирусов-предшественников, не следует путать с HA-генотипами подтипа H5J, устанавливаемыми на основании филогенетического анализа гена HA.

Таблица 2.3.6

Охват субъектов Российской Федерации юга Западной Сибири эпизоотией в популяциях сельскохозяйственных птиц HPAI/H5N1 в июле 2005 г. (по данным Россельхознадзора)

Субъект Российской Федерации	Официальное начало эпизоотии		Масштаб эпизоотии			Официальная смертность среди сельскохозяйственных птиц	
	дата	населённый пункт	районы	населённые пункты	дворы	кол-во голов	доля от общего поголовья, %
Новосибирская обл.	10.07.2005	с. Суздалка	11	37	268	5031	1
Омская обл.	15.07.2005	с. Первотаровка	13	15	47	1763	2
Тюменская обл.	25.07.2005	с. Пеганово	4	8	30	428	1
Алтайский край	30.07.2005	с. Титовка	12	22	78	2454	1

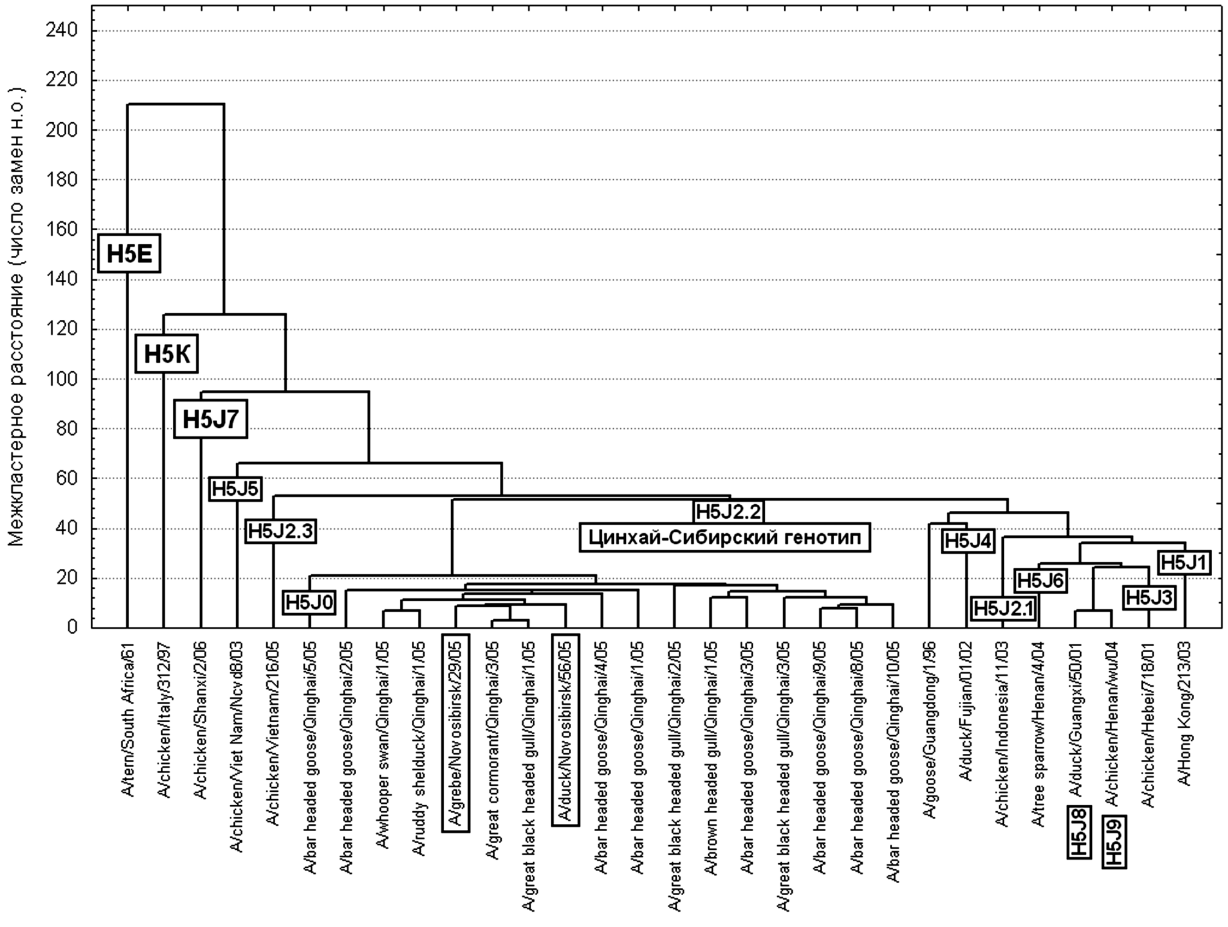


Рис. 2.3.10. Иерархическая структура нуклеотидных последовательностей полноразмерных ORF HA (1707 н.о.) для прототипных штаммов HPAI/H5, визуализированная с помощью UPGMA-алгоритма. Названия штаммов, изолированных в Чановской котловине летом 2005 г., выделены рамкой

5J 2.2, F, 1J, F, 1E], который генетически близок к штаммам, изолированным от диких птиц во время эпизоотии на оз. Кукунор в мае 2005 г., и вместе с ними формирует Цинхай-Сибирский генотип, получивший позднее международное обозначение H5J 2.2 (рис. 2.3.10). По данным ОТ-ПЦР, заражённость в очаге эпизоотии домашних птиц была свыше 95%, диких — 35–50% (главным образом, водного экологического комплекса: речных уток (*Anatinae*) и поганковых (*Podicipedidae*)).

Молекулярные маркёры биологических свойств Цинхай-Сибирского (H5J 2.2) генотипа HPAI/H5N1 представлены в табл. 2.3.7 [9, 13, 24, 52].

Нуклеотидные последовательности HA подтипа H5 различных штаммов вируса гриппа A подразделяются на 9 крупных генетических таксонов [24, 28, 48]: H5A–C, E–H, J–K. Из них 6 генотипов содержат LPAI-варианты: H5A (штаммы от птиц из США субтипов H5N2 и H5N3[120]; сайт протеолитического нарезания HA имеет вид: P_{337}QRETR|GLF_{345}); H5B (штаммы из Мексики от птиц субтипа H5N2[121]; P_{337}QRETR|GLF_{345}); H5C (штаммы от птиц из США и Канады субтипов H5N1, H5N2, H5N3, H5N5, H5N7[122]; P_{337}QR(E\G)(T\K)R|GLF_{345}); H5F (штаммы от птиц из Китая и Европы субтипов H5N2, H5N3, H5N6, H5N9[123]; P_{337}Q(K\R)ETR|GLF_{345}); H5G (штаммы от птиц из Италии и Германии субтипов H5N2, H5N3[124]; P_{337}Q(R\K)(E\D)TR|GLF_{345}); H5H (штаммы от птиц субтипов H5N1, H5N2, H5N3[125] (P_{337}QRETR|GLF_{345}) с Дальнего Востока, Срединного региона и Европы, а также от свиней субтипа H5N2[126] (P_{337}QRETR|GLF_{345}) из Южной Кореи). Генотип H5E включает штаммы HPAI и LPAI из Южной Африки и Европы субтипов H5N1, H5N2, H5N3; сайт протеолитического нарезания HA либо «четырёхбуквенный»[127] (P_{337}QRKKR|GLF_{345} или P_{337}QRETR|GLF_{345}), либо «восьмибуквенный»[128] вариант (P_{337}QRETRRQKR|GLF_{349}). Генотип H5K включает штаммы HPAI/H5N2[129] (P_{337}QRRRKKR|GLF_{347}) и LPAI/H5N3[130] (P_{337}QRETR|GLF_{345}) от птиц из Италии. Генотип H5J включает штаммы HPAI от птиц, свиней и людей из Евразии и Африки; сайт протеолитического нарезания: P_{337}Q(G\R)E(R\G)(R\G)R(K\R)KR|GLF_{349}. Этот таксон включает наибольшее количество штаммов и потому подразделяется на генотипы более низкого ранга. Одним из них — H5J 2.2 — и является Цинхай-Сибирский генотип (см. рис. 2.3.10). Сайт протеолитического нарезания HA Цинхай-Сибирского генотипа имеет консенсусную последовательность P_{337}QGERRRKKR|GLF_{349} (см. табл. 2.3.7); будучи обогащён основными аминокислотами, он характерен для высоковирулентных штаммов вируса гриппа A.

Таблица 2.3.7 показывает, что Цинхай-Сибирский генотип (H5J 2.2) содержит большое количество известных маркёров патогенности вируса гриппа A к клеткам млекопитающих. К счастью, распространение этого вируса в человеческой популяции блокируется наличием у РСС высокой аффинности к α2′-3′- и низкой — к α2′-6′-сиаловым кислотам, что было подтверждено как анализом аминокислотных последовательностей РСС [9, 13], так и прямыми измерениями с помощью СФА [2, 11]. Ещё одной «хорошей новостью» стала чувствительность вирусов Цинхай-Сибирского генотипа (H5J 2.2) к коммерческим химиопрепаратам (см. табл. 2.3.7), что было установлено как *in silico* [9, 24], так и *in vitro* [10].

[120] Например, A/mallard/WI/42/75 (H5N2) и A/mallard/WI/42/75 (H5N3).

[121] Например, A/chicken/Chis/15224/97 (H5N2).

[122] Например, A/mallard/ON/499/05 (H5N1), A/ruddy turnstone/NJ/327/04 (H5N7), A/American green-winged teal/California/HKWF609/07 (H5N2), A/chicken/TX/167280-4/02 (H5N3), A/mallard/MN/105/00 (H5N5).

[123] Например, A/duck/Hong Kong/342/78 (H5N2), A/duck/Hong Kong/23/76 (H5N3), A/duck/Potsdam/2216-4/84 (H5N6), A/chicken/Italy/22A/98 (H5N9).

[124] Например, A/mallard/Italy/1980/93 (H5N2), A/duck/Denmark/65047/04 (H5N2), A/duck/Italy/775/04 (H5N3).

[125] Например, A/duck/Hokkaido/Vac-1/04 (H5N1), A/goose/Gui Yang/3799/05 (H5N2), A/mallard/Italy/37/02 (H5N3).

[126] Например, A/swine/Korea/C{12, 13}/08 (H5N2).

[127] Например, A/chicken/Scotland/59 (H5N1), A/turkey/England/N28/73 (H5N2).

[128] Например, A/tern/South Africa/61 (H5N3).

[129] Например, A/chicken/Italy/312/97 (H5N2).

[130] Например, A/mallard/Italy/36/02 (H5N3).

Таблица 2.3.7

Молекулярные маркёры биологических свойств Цинхай-Сибирского генотипа

Белок вируса	Сайт	Аминокислотная последовательность	Потенциальные биологические свойства
PB2	627	K	Повышенный тропизм вируса к клеткам млекопитающих
PB1	13	P	Повышенный тропизм вируса к клеткам млекопитающих
PB1-F2	1–90	н.о. 95–367 относительно ORF PB1	Неструктурный белок, играющий важную роль в индукции апоптоза инфицированных клеток (особенно тканевых макрофагов)
HA	337–349	PQGERRRKKR|GLF	Сайт протеолитического нарезания гемагглютинина, обогащённый основными а.о., свидетельствует о HPAI-фенотипе
	202	E	РСС, высокоаффинный к α2′-3′-сиаловым кислотам, содержащихся на поверхности клеток кишечника птиц
	238	Q	
	240	G	
	376	Q	Чувствительность к арбидолу
	388	Q	
	397	K	
	467	K	
NA	49–68	CNQSIITYENN TWVNQTYVN	Делеция относительно штамма A/goose/Guangdong/1/96 (H5N1) является маркёром вирулентности по отношению к курам (т.н. генотип Z)
	99	E	Чувствительность к ингибиторам нейраминидазной активности — озельтамивиру и занамивиру
	255	H	
	273	R	
	275	N	
M2	26	L	Чувствительность к ремантадину и амантадину — ингибиторам функционирования протонных каналов, формируемых тетраметрами M2
	27	V	
	30	A	
	31	S	
	34	G	
NS1	41	K	Повышенный тропизм к клеткам млекопитающих
	42	S	
	80–84	AIASS	Делеция относительно консенсуса HPAI/H5N1 повышает тропизм к клеткам млекопитающих
	92	E	Повышенный тропизм к клеткам млекопитающих

После расшифровки эпизоотии HPAI/H5N1 летом 2005 г. в Западной Сибири был сделан второй прогноз о том, что осенью того же года перелётные птицы разнесут вирус во все связанные с этим регионом зимовочные ареалы (см. рис. 1.1.67, 1.1.68) [7]. Так и произошло — осенью 2005 г. HPAI/H5N1 Цинхай-Сибирского генотипа (H5J 2.2) вызвал серию эпизоотий во всём западном секторе Северной Евразии [7, 14, 31, 32, 34], включая п-ов Индостан [47], и в Африке [32, 44, 61]. Полевые эколого-вирусологические исследования позволили чётко «привязать» развитие HPAI среди местных популяций птиц с прилётом мигрантов из более восточных регионов, уже охваченных эпизоотией. Характерный в этом смысле пример описан в работе [14, 24, 52]: заболевания среди местных лебедей-шипунов (*Cygnus olor*) в нижней дельте Волги не были зарегистрированы в 2005 г., вплоть до второй декады ноября, когда здесь начался массовый пролёт хохлатой чернети (*Aythya fuligula*), и спустя 2 сут у лебедей

появились первые признаки заболевания, а ещё через 3 сут начался массовый падёж.

Генетическая близость штаммов HPAI/H5N1, изолированных на юге Западной Сибири в июле 2005 г. и в нижней дельте Волги в ноябре 2005 г.[131], свидетельствует о том, что, распространяясь в течение этих 4 мес. во всё новых популяциях неиммунных хозяев, когда генетический дрейф не является условием избегания вирусом иммунного прессинга, варианты Цинхай-Сибирского генотипа (H5J 2.2) не претерпели существенных генетических изменений: генетический дрейф HA не превысил 0,88% (табл. 2.3.8). Западносибирские и европейские варианты HPAI/H5N1 лета–осени 2005 г. впоследствии были объединены в т.н. Западносибирскую генетическую подгруппу внутри Цинхай-Сибирского генотипа (H5J 2.2) (табл. 2.3.9).

Однако было понятно, что, попав в зимовочные ареалы на п-ове Индостан, на юге Европы, Закавказье, Ближнем Востоке и Африке, где высокая плотность популяций диких птиц водно-околоводного экологического комплекса сочетается с их значительной иммунной прослойкой, вирус вынужден был начать генетический дрейф, в результате которого в гнездовые ареалы Северной Евразии весной 2006 г. с мигрирующими птицами должны были вернуться генетически модифицированные варианты вируса.

Это был следующий прогноз, который также подтвердился в процессе эколого-вирусологического мониторинга и позволил начать обоснование общей схемы формирования генетических подгрупп (рис. 2.3.11), в основе которой лежит асимметрия условий циркуляции вируса гриппа А во время зимовочного и гнездового периодов в популяциях птиц водно-околоводного экологического комплекса — основном природном резервуаре этого вируса. В первом случае в зимовочных ареалах скапливаются предельно высокие концентрации птиц с максимально высоким уровнем коллективного иммунитета, что стимулирует вирус к интенсивному генетическому дрейфу. Новые вирусные варианты амплифицируются после появления неиммунных птенцов в весенне-летний период.

В июне 2006 г. на оз. Убсу-Нур (см. рис. 1.1.67), расположенном на границе между Республикой Тыва (Российская Федерация) и Увским аймаком (Монголия), произошла чрезвычайно крупная эпизоотическая вспышка среди диких птиц, этиологически связанная с HPAI/H5N1.

Оз. Убсу-Нур является одним из крупнейших в Северной Евразии гнездовым ареалом большой поганки, или чомги (*Podiceps cristatus*). В окрестностях этого озера исторически не практикуется домашнее птицеводство, поэтому имелась возможность наблюдать развитие эпизоотии исключительно в природном биоценозе. Прототипным штаммом убсунурской вспышки стали A/grebe/Tyva/Tyv06-1/06 (H5N1) (ГКВ 2393) и A/coot/Tyva/Tyv06-6/06 (H5N1) (ГКВ 2397) [15, 24, 52].

Динамика эпизоотии официально отсчитывается с первых случаев гибели диких птиц на оз. Убсу-Нур, которые были зафиксированы 10.06.2006. В последующий период 10–28.06.2006 только на российском участке (3,9 км^2 из 3357 км^2 всей акватории) побережья оз. Убсу-Нур были обнаружены 3262 погибшие птицы. С 10 по 14 июня 2006 г. среди погибших птиц доминировали красноголовые нырки (*Aythya ferina*), которые являются здесь[132] — без учёта чайковых птиц — вторым по численности видом после больших поганок (*Podiceps cristatus*). В результате падежа плотность популяции красноголовых нырков снизилась настолько резко, что к 24.06.2006, когда проводился сбор полевого материала, были замечены лишь единичные особи этого вида. Основной падёж наблюдался среди больших поганок. С 20 июня были отмечены первые случаи гибели лысух (*Fulica atra*) и больших бакланов (*Phalacrocorax carbo*), а с 23 июня — в меньших размерах — речных крачек (*Sterna hirundo*) и озёрных чаек (*Larus ridibundus*) (рис. 2.3.12).

Анализ генома изолированных штаммов показал, что отличия нуклеотидных последова-

[131] Прототипный штамм A/Cygnus olor/Astrakhan/Ast05-2-7/05 (H5N1) (ГКВ 2385).

[132] Здесь и далее рассматривается только российский участок побережья оз. Убсу-Нур.

Таблица 2.3.8

Диапазон генетических расстояний (минимум-максимум) для ORF HA штаммов HPAI/H5N1 из различных эпизоотических вспышек Северной Евразии: число нуклеотидных замен (незатемнённый левый нижний угол цифровых колонок таблицы) и процентное различие (незатемнённый правый верхний угол цифровых колонок таблицы)

Эпизоотия	Цинхай-Сибирский генотип (H5J 2.2)																						Уссурийский генотип (H5J 2.3.2.1)					
	Цинхайская подгруппа			Западносибирская подгруппа						Тувинско-Сибирская подгруппа			Ирано-Северокавказская подгруппа			Тувинско-Сибирская подгруппа			Ирано-Северокавказская подгруппа			Дальневосточно-Южнокитайская подгруппа			Западно-монгольская подгруппа		
	Оз. Цинхай (май–июнь 2005 г.)			Западная Сибирь (июль 2005 г.)			Дельта Волги (ноябрь 2005 г.)			Оз. Убсу-Нур (июнь 2006 г.)			Подмосковье (февраль 2007 г.)			Краснодарский край (сентябрь 2007 г.)			Ростовская обл. (декабрь 2007 г.)			Приморский край (апрель 2008 г.)			Оз. Убсу-Нур (июнь 2009 г.)		
Оз. Цинхай (май–июнь 2005 г.)	0,417	–	1,5226	0,53	–	1,46	0,70	–	1,76	0,94	–	2,11	1,23	–	2,05	1,82	–	2,69	1,46	–	2,34	4,63	–	5,04	5,62	–	6,21
Западная Сибирь (июль 2005 г.)	9	–	25	0,539	–	0,539	0,64	–	0,88	0,88	–	1,23	1,17	–	1,17	1,76	–	1,82	1,41	–	1,41	4,92	–	4,98	5,92	–	6,15
Дельта Волги (ноябрь 2005 г.)	12	–	30	11	–	15	0	–	0,7012	1,05	–	1,52	1,35	–	1,52	1,87	–	2,11	1,58	–	1,76	4,86	–	5,04	5,74	–	6,09
Оз. Убсу-Нур (июнь 2006 г.)	16	–	36	15	–	21	18	–	26	0	–	0,417	1,23	–	1,52	1,00	–	1,29	1,46	–	1,76	5,21	–	5,45	6,09	–	6,50
Подмосковье (февраль 2007 г.)	21	–	35	20	–	20	23	–	26	21	–	26	0	–	0	2,11	–	2,11	0,47	–	0,47	5,62	–	5,62	6,50	–	6,68
Краснодарский край (сентябрь 2007 г.)	31	–	46	30	–	31	32	–	36	17	–	22	36	–	36	0	–	0	2,34	–	2,34	5,92	–	5,92	6,80	–	6,97
Ростовская обл. (декабрь 2007 г.)	25	–	40	24	–	24	27	–	30	25	–	30	8	–	8	40	–	40	0	–	0	5,68	–	5,68	6,68	–	6,85
Приморский край (апрель 2008 г.)	79	–	86	84	–	85	83	–	86	89	–	93	96	–	96	101	–	101	97	–	97	0	–	0	1,99	–	2,17
Оз. Убсу-Нур (июнь 2009 г.)	96	–	106	101	–	105	98	–	104	104	–	111	111	–	114	116	–	119	114	–	117	34	–	37	0,295	–	0,295

Таблица 2.3.9

Средние генетические расстояния в форме числа нуклеотидных замен (незатемнённый левый нижний угол цифровых колонок таблицы) и процентных различий (незатемнённый правый верхний угол цифровых колонок таблицы) между генетическими подгруппами HPAI/H5N1, выявленными в экосистемах Северной Евразии

Таксон		Генотип H5J 2.2				Генотип H5J 2.3.2.1	
генотип	подгруппа	Цинхайская	Западносибирская	Тувинско-Сибирская	Ирано-Северокавказская	Дальневосточно-Южнокитайская	Западномонгольская
H5J 2.2	Цинхайская	16,8/0,98	1,12	1,77	1,80	4,87	5,96
	Западносибирская	19,2	6,0/0,35	1,55	1,58	4,94	5,93
	Тувинско-Сибирская	30,2	26,5	13,6/0,80	1,89	5,59	6,55
	Ирано-Северокавказская	30,8	26,9	32,3	2,7/0,16	5,67	6,74
H5J 2.3.2.1	Дальневосточно-Южнокитайская	83,2	84,3	95,4	96,8	0/0	2,08
	Западномонгольская	101,7	101,2	111,9	115,0	35,5	5,0/0,29

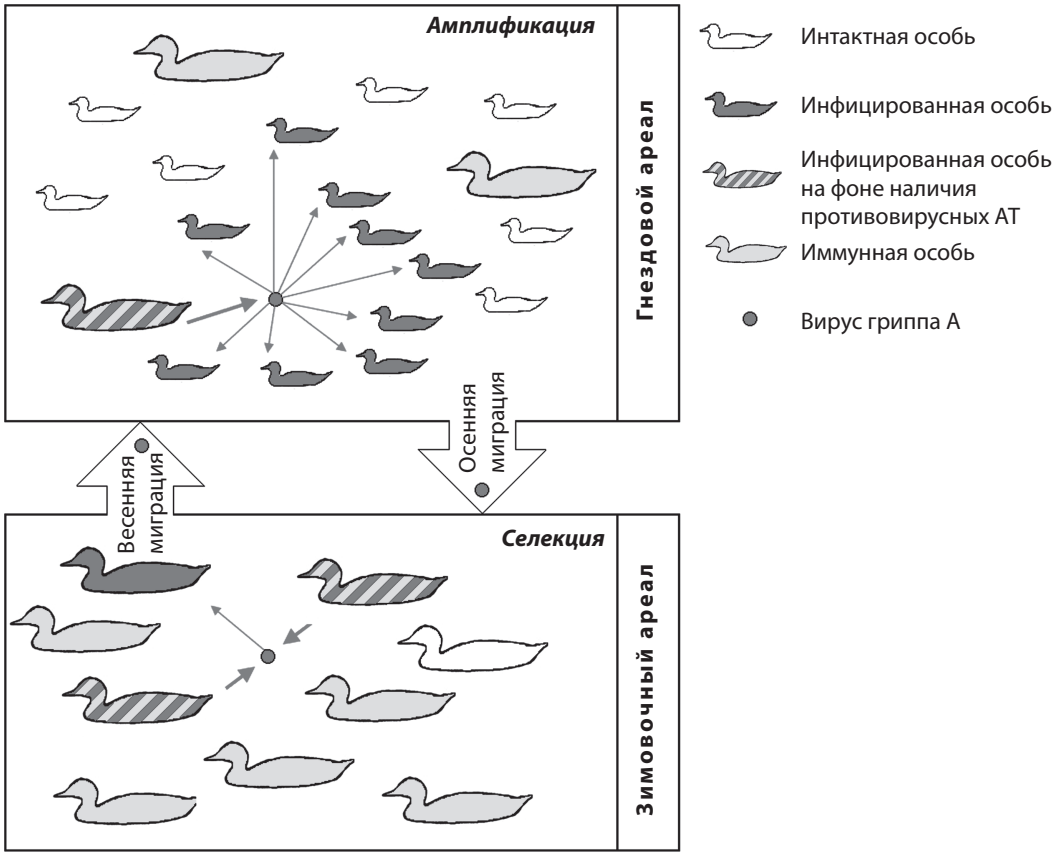
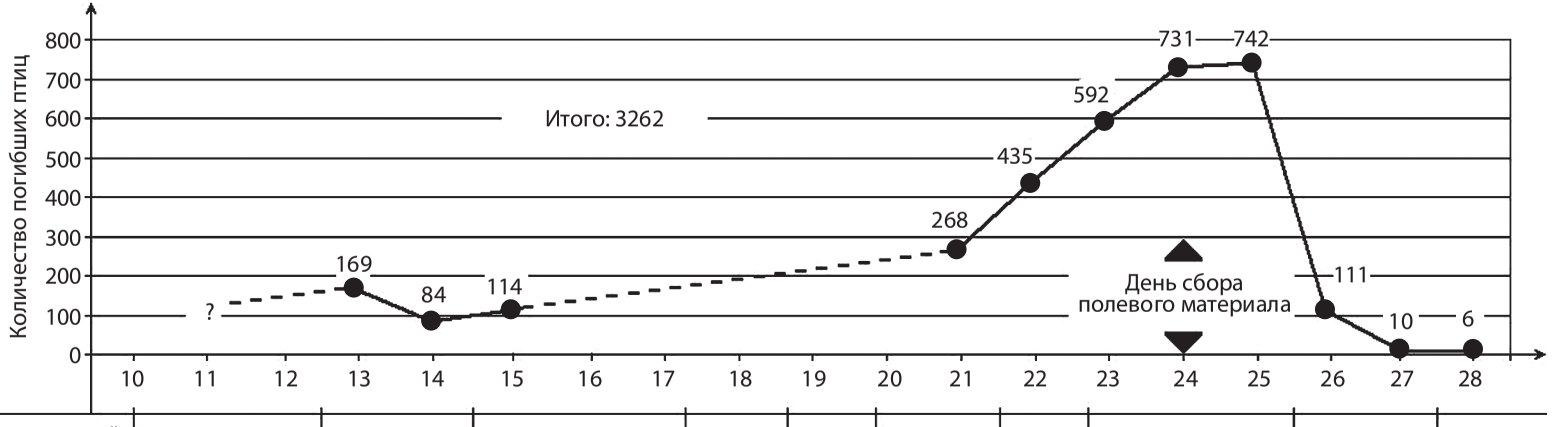


Рис. 2.3.11. Схема формирования новых генетических вариантов вируса гриппа А вследствие асимметрии условий циркуляции вируса в популяциях птиц водно-околоводного экологического комплекса в их гнездовых (весна–лето) и зимовочных (осень–зима) ареалах



Доминирующий вид падежа	*Ay. ferina*	*Ay. ferina*	*Ay. ferina*	*Ay. ferina*	*P. cristatus*	*P. cristatus*	*P. cristatus*	*P. cristatus*	*P. cristatus*	*P. cristatus*
Минорные виды падежа	—	—	*P. cristatus*	*P. cristatus*	*Ay. ferina*	—	—	—	—	—
Единичные особи в падеже	—	*P. cristatus*	—	*C. cygnus*	—	*Ay. ferina* *F. atra*	*F. atra*	*F. atra* *Ph. carbo* *Laridae*	*F. atra*	—

Рис. 2.3.12. Динамика падежа диких птиц на российском участке побережья оз. Убсу-Нур в июне 2006 г. *Пунктирная линия* — дни, когда точный подсчёт числа погибших птиц не проводился

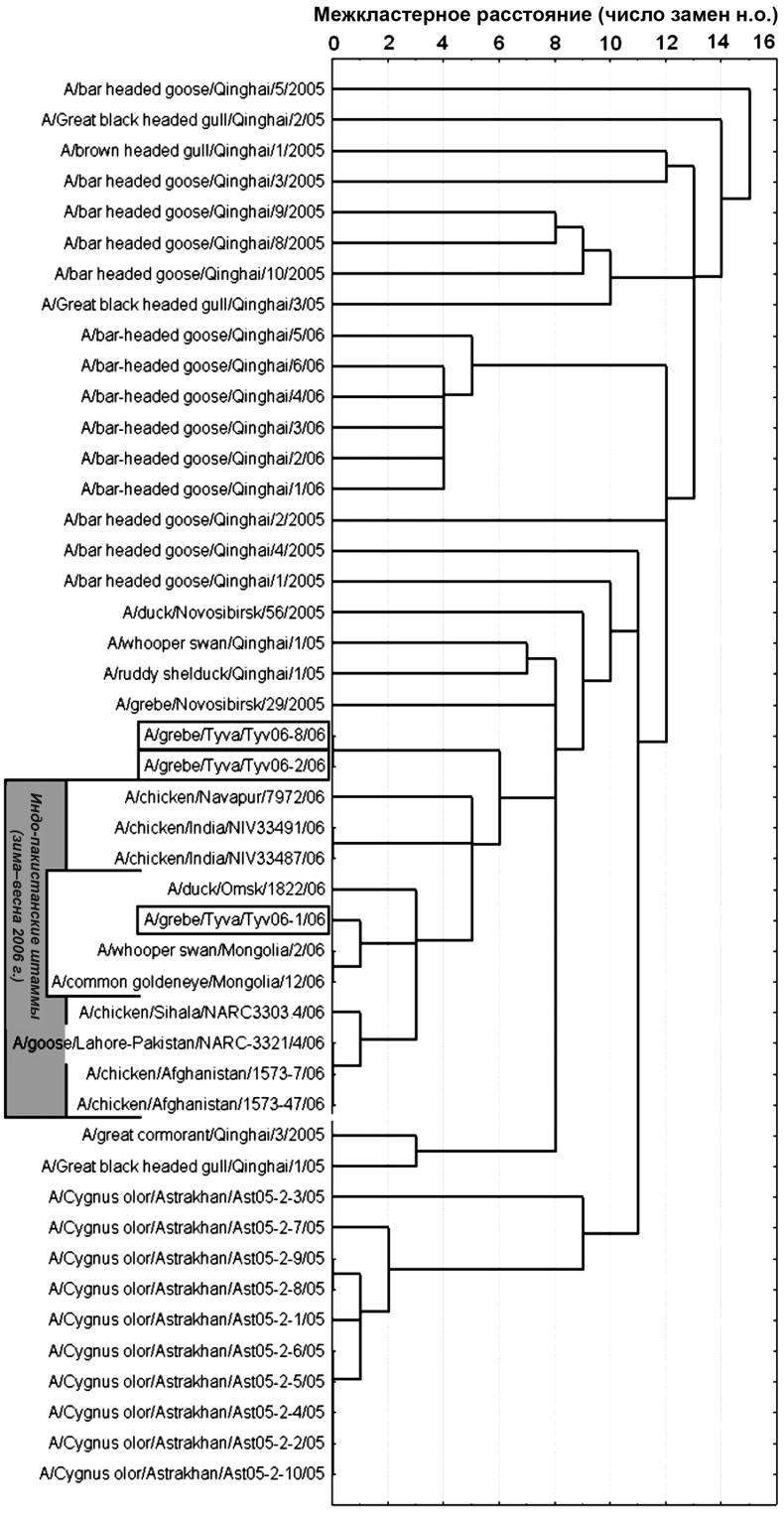


Рис. 2.3.13. Иерархическая структура нуклеотидных последовательностей ORF HA (1707 н.о.) для прототипных штаммов вируса гриппа А Цинхай-Сибирского генотипа (H5J 2.2) (SL-алгоритм; убсунурские штаммы 2006 г. взяты в рамку)

тельностей НА убсунурских штаммов 2006 г. от Западносибирской генетической подгруппы лета–осени 2005 г. составляет 0,88–1,52% (см. табл. 2.3.8), что свидетельствовало о появлении новой генетической подгруппы внутри Цинхай-Сибирского генотипа, получившей название Тувинско-Сибирской (см. табл. 2.3.9).

На филогенетическом древе (рис. 2.3.13) тувинские штаммы 2006 г. формировали отдельный кластер вместе с индо-пакистанскими штаммами весны–лета 2006 г., дистанцируясь от цинхайских штаммов 2006 г.[133], в отличие от западносибирских штаммов 2005 г., которые группировались вместе с цинхайскими штаммами весны–лета того же года (см. рис. 2.3.13). Другие филогенетически близкие варианты HPAI/H5N1 из GenBank не могут считаться предшественниками убсунурских штаммов, так как были изолированы позже — осенью–зимой 2006 г. в Южной Корее[134] и в 2007 г. в Юго-Восточной Азии[135]. Это свидетельствует в пользу того, что занос вируса в Убсунурскую котловину весной 2006 г. произошёл не из Юго-Восточной Азии вдоль Джунгарского миграционного русла, как это было весной 2005 г., а вдоль восточного ответвления Индо-Азиатского миграционного русла с восточносибирскими утками (рис. 1.1.67), инфицирование которых произошло во время зимовки в 2005/2006 г. на п-ве Индостан, где они смешиваются с популяциями западносибирских уток, встретившихся с вирусом весной–летом 2005 г. Утки, вернувшиеся в Западную Сибирь весной 2006 г., занесли туда близкородственные убсунурским варианты (например, A/duck/Omsk/1822/06 (H5N1) на рис. 2.3.13). Осенью 2006 г. вдоль Джунгарского пролётного русла убсунурские варианты вируса были занесены в Юго-Восточную Азию. Весной 2006 г. вирус мог проникнуть в МНР и восточнее оз. Убсу-Нур, откуда с мигрирующими птицами мог достигнуть Корейского п-ва[136].

Начиная с осени 2006 г. варианты Тувинско-Сибирской генетической подгруппы широко распространились в западном секторе Северной Евразии. В частности, осенью 2007 г. с этой подгруппой была связана серия локальных эпизоотий вблизи юго-восточного побережья Азовского моря, крупнейшей из которых стала эпизоотия среди диких и домашних птиц на лимане Лебяжий и ПТФ «Лебяжье-Чепигинское» (Краснодарский край, Брюховецкий р-н)[137] [16, 24, 52].

Другая генетическая подгруппа Цинхай-Сибирского генотипа, названная *Ирано-Северокавказская*, была впервые идентифицирована зимой 2007 г., когда в период с 9 по 21 февраля в 9 населённых пунктах различных районов Подмосковья (рис. 2.3.14) неожиданно — в нарушение привычных сроков, в отсутствие в Подмосковье диких птиц вводно-околоводного комплекса — произошли локальные (в масштабах отдельных подворий) эпизоотии среди сельскохозяйственных птиц с высокой смертностью [17, 24, 52]. Были изолированы штаммы из всех очагов эпизоотии. На основании их генетической идентичности выдвинули предположение о наличии единого источника заражения. Такой источник был оперативно обнаружен — рынок «Садовод» ЮВАО Москвы. Источник заноса вируса на территорию Москвы находился на юге европейской части России, но так и остался неназванным в открытых публикациях.

Прототипный штамм A/chicken/Moscow/2/07 (H5N1) обладал всеми молекулярными маркёрами биологических свойств, характер-

---

[133] Генетические расстояния между тувинскими штаммами 2006 г. и индо-пакистанскими штаммами весны–лета 2006 г. лежат в пределах 4–14 н.о. (0,2–0,8%) при среднем значении 12,3 н.о. (0,7%), а между тувинскими штаммами 2006 г. и цинхайскими штаммами весны–лета 2006 г. — 20–26 н.о. (1,2–1,5%) и 23,5 н.о. (1,4%) соответственно (см. табл. 2.3.8).

[134] Например, A/chicken/Korea/CA7/06 (H5N1), A/duck/Korea/Asan{5,6}/06 (H5N1), A/environment/Korea/W1{49,50}/2006 (H5N1) — сроки сбора полевого материала описаны в работе [46].

[135] Например, A/chicken/Bangladesh/3{64,76}/07 (H5N1).

[136] Показано, что миграционные пути диких птиц связывают по крайней мере восточную часть МНР и п-ов Корея — см., например, [54].

[137] Прототипные штаммы: A/chicken/Krasnodar/300/07 (H5N1) (ГКВ 2418) и A/Cygnus cygnus/ Krasnodar/329/07 (H5N1) (ГКВ 2421).

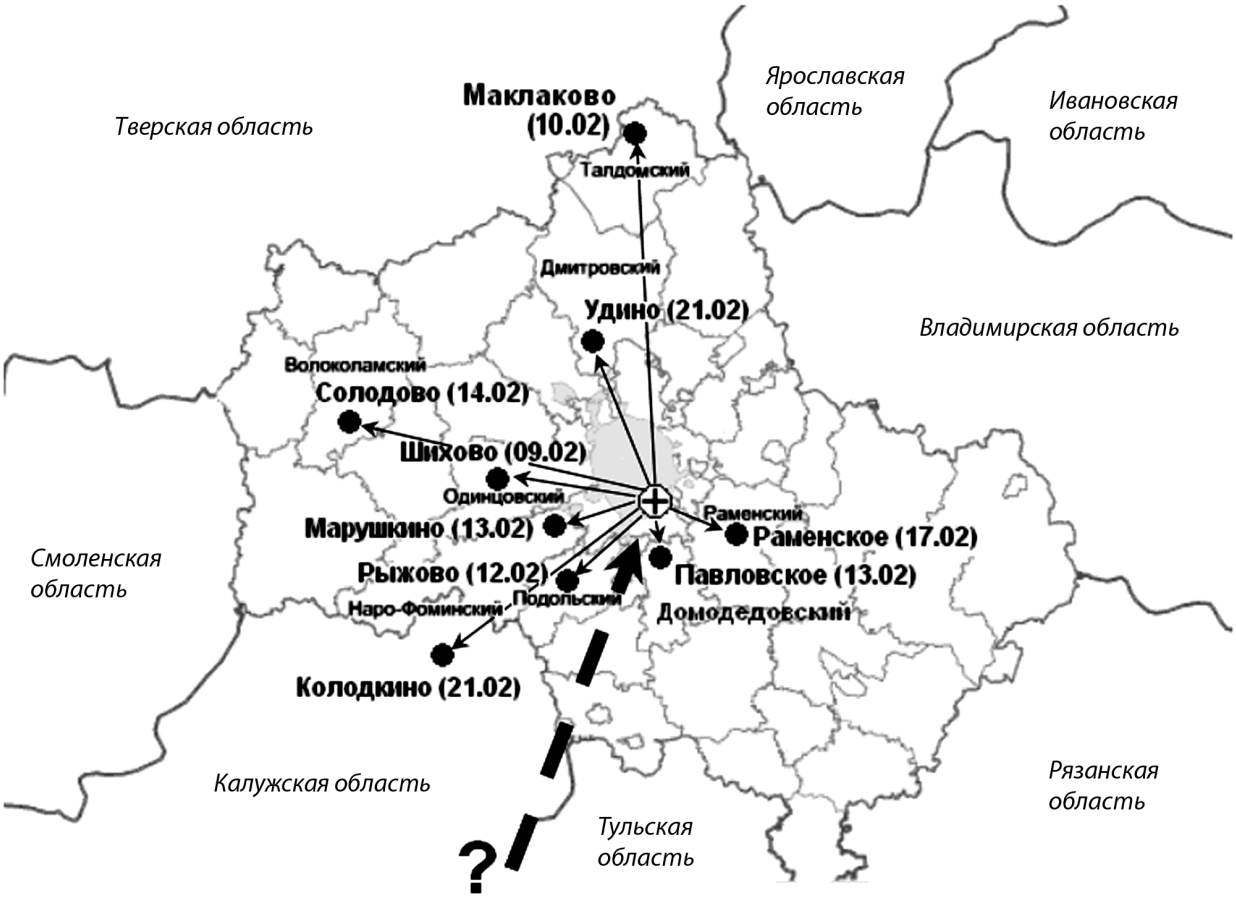


Рис. 2.3.14. Места локальных эпизоотий (•) среди сельскохозяйственных птиц в Подмосковье (февраль 2007 г.; дата указана в скобках), вызванных высоковирулентным вирусом гриппа А (H5N1). Местоположение рынка «Садовод» отмечено знаком плюс

ными для штаммов Цинхай-Сибирского генотипа (H5J 2.2) (см. табл. 2.3.7), однако заметно отличался в молекулярно-генетическом отношении от штаммов Западносибирской и Тувинско-Сибирской генетических подгрупп (см. табл. 2.3.8–2.3.9). В четырёх генах указанного штамма — PB2, PB1, HA и NP — имелись 12 уникальных аминокислотных замен, которые нигде, кроме этого штамма, не встречаются. Более того, все аминокислотные замены в белке PB1 относительно консенсуса HPAI/H5N1 являлись уникальными. Пять уникальных аминокислотных замен в PB1 A/chicken/Moscow/2/07 относительно консенсуса (в позициях 618, 646, 654, 678 и 741) и обе замены в PB2 (в позициях 50 и 64) были расположены в области взаимодействия PB1 с PB2 в процессе формирования полимеразного комплекса, что может влиять как на уровень репродукции, так и на тропизм вируса. При этом ряд замен (подробно: [17, 24]) в A/chicken/Moscow/2/07 (H5N1) относительно консенсуса Цинхай-Сибирского генотипа (H5J 2.2) были общими со штаммами, изолированными ранее в Иране[138], Дагестане[139], Краснодаре[140] и Республике Адыгее[141]. Более того, все указанные штаммы формировали на филогенетическом древе изолированный кластер (рис. 2.3.15). Учитывая

[138] Например, A/Cygnus cygnus/Iran/754/2006 (H5N1).
[139] Например, A/cat/Dagestan/87/2006 (H5N1).
[140] Например, A/chicken/Krasnodar/01/2006 (H5N1).
[141] Например, A/chicken/Adygea/203/2006 (H5N1).

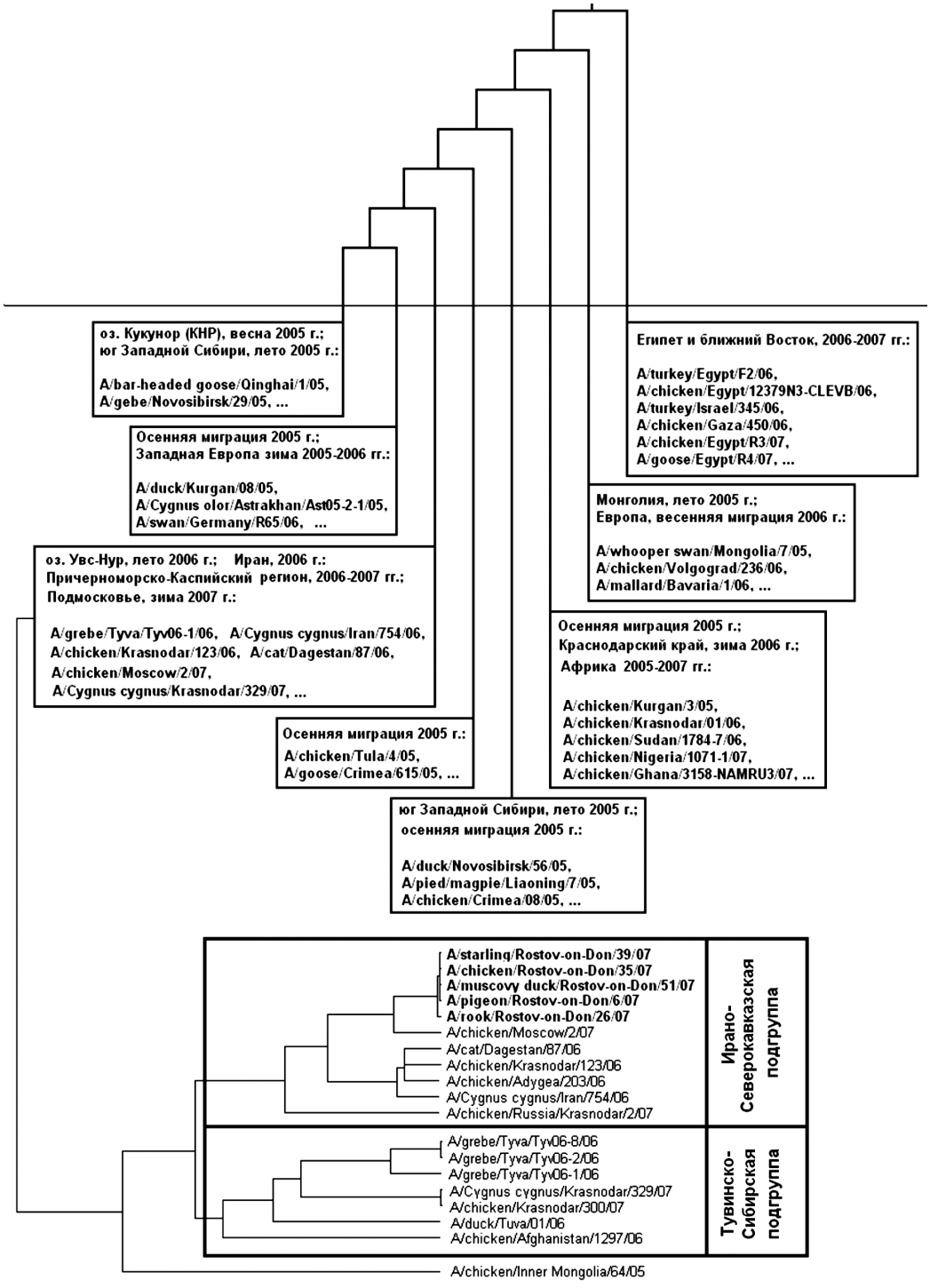


Рис. 2.3.15. Филогенетическое древо (в форме крупных кластеров с перечислением характерных штаммов) гемагглютинина 163 штаммов Цинхай-Сибирского (H5J 2.2) генотипа вируса гриппа А (H5N1), для которых в базе данных GenBank имеются полноразмерные нуклеотидные последовательности. Иерархическая структура кластера, содержащего штаммы юга европейской части России, представлена полностью (*жирным шрифтом выделены* штаммы из эпицентра рассматриваемой эпизоотической вспышки)

географическое расположение мест изоляции штаммов, новая генетическая подгруппа получила название «Ирано-Северокавказская».

Осенью 2007 г. вирусы Ирано-Северокавказской генетической подгруппы вызвали серию локальных эпизоотий на юге европейской части России, крупнейшей из которых стала эпизоотия в Ростовской обл., начавшаяся в декабре 2007 г. на ПТФ «Гуляй-Борисовка» (Зерноградский р-н) (см. рис. 2.3.15). Особенностью этой эпизоотии стало широкое вовлечение в инфекционный процесс диких птиц наземного комплекса, которые массово зимуют здесь, откочёвывая из северной и центральной части Русской равнины: с помощью ОТ-ПЦР вирус был обнаружен у врановых (*Corvidae*) (60%), голубей (*Columba livia*) (58%), скворцов (*Sturnus vulgaris*) (20%), полевых воробьёв (*Passer montanus*) (10%). Были получены и депонированы в ГКВ РФ уникальные прототипные штаммы HPAI/H5N1 от наземных птиц: A/pigeon/Rostov-on-Don/6/07 (H5N1) (ГКВ 2423), A/rook/Rostov-on-Don/26/07 (H5N1) (ГКВ 2427), A/tree sparrow/Rostov-on-Don/28/07 (H5N1) (ГКВ 2429), A/starling/Rostov-on-Don/39/07 (H5N1) (ГКВ 2435) [18, 24, 52].

Циркуляция Цинхай-Сибирского генотипа (H5J 2.2) в западном секторе Северной Евразии в период 2005–2007 гг. сопровождалась постепенным снижением уровня вирулентности, что наблюдалось как в полевых исследованиях при наблюдениях за выраженностью клинических симптомов у птиц [13–18, 24, 52], так и в экспериментах *in vitro* [24, 29, 52]. Это во многом объясняется формированием иммунной прослойки у диких и домашних птиц (у последних — благодаря вакцинным мероприятиям), интенсивным отбором наиболее устойчивых особей у диких птиц и коэволюцией в системе вирус–хозяин. С 2008 г. в западном секторе Северной Евразии эпизоотически значимые вспышки заболевания птиц, связанные с HPAI/H5N1, отсутствовали.

В восточном же секторе Северной Евразии в период 2005–2007 гг. не были обнаружены ни случаи КЧП у диких и домашних птиц, ни вирусы HPAI/H5N1 [24, 25, 51, 52].

В апреле 2008 г. произошла локальная эпизоотия, вызванная HPAI/H5N1, в д. Воздвиженка (Уссурийский р-н Приморского края). От диких и непривитых домашних птиц были изолированы 4 штамма[142]. Филогенетический анализ показал принадлежность воздвиженских штаммов (рис. 2.3.16) к генотипу H5J 2.3.2.1 (получившему название «Уссурийский»; см. табл. 2.3.8–2.3.9) с генотипической формулой [K, G, D, 5J 2.3.2, F, 1J, F, 1E] [12, 24, 52].

Источником заноса HPAI/H5N1 Уссурийского генотипа (H5J 2.3.2.1) стали, по-видимому, чирки-свистунки (*Anas crecca*): для них получен наибольший процент ОТ-ПЦР-позитивных результатов как в целом по югу Приморья (31,8%), так и для окрестностей с. Воздвиженка (62,5%), а штамм A/Anas crecca/Primorje/8/08 идентичен A/chicken/Primorje /1/08. Ретроспективно было установлено, что на данной территории имели место три основные волны миграции диких уток (вид с доминирующей численностью указан первым): 1) чирки-клоктуны и кряквы; 2) кряквы и чирки-трескунки; 3) чирки-свистунки. Сбор полевого материала был проведён в узком временном диапазоне, когда вдоль Суйфун-Ханкайской низменности осуществляли миграцию заражённые популяции чирков-свистунков. Наиболее близкими в генетическом отношении к воздвиженским штаммам 2008 г. являются штаммы генотипа 2.3.2.1, ранее изолированные в южных провинциях КНР, Вьетнама и Лаоса (см. рис. 1.1.67), где располагается и центр зимовочного ареала чирков-свистунков.

Весной 2009 и 2010 гг. Уссурийский генотип (H5J 2.3.2.1) вызвал эпизоотию на оз. Убсу-Нур, где тремя годами ранее «полыхал» Цинхай-Сибирский генотип (H5J 2.2). Расшифровка этой эпизоотии показала, что генотип H5J 2.3.2.1 не только расширяет свой ареал в восточном секторе Северной Евразии, но и генетически дивергирует: убсунурские штаммы 2009–2010 гг. (как с российской, так и с монгольской стороны озера) дистанцируются от воздвиженских

[142] Прототипные штаммы: A/chicken/Primorje/1/08 (H5N1) (ГКВ 2441) и A/Anas crecca/Primorje/8/08 (H5N1) (ГКВ 2441).

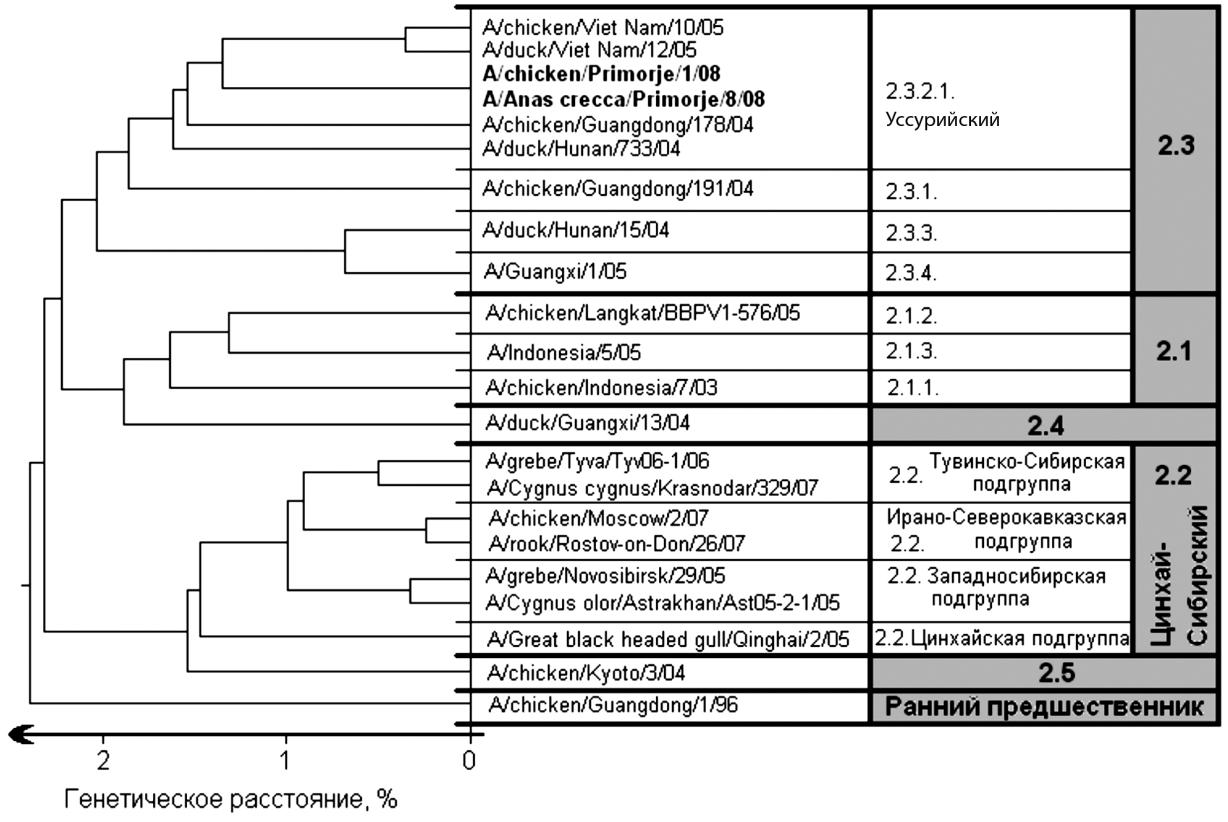


Рис. 2.3.16. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей ORF HA штаммов, изолированных в с. Воздвиженка (*выделены жирным шрифтом*)

штаммов 2008 г. (см. табл. 2.3.8–2.3.9), формируя самостоятельную генетическую подгруппу (рис. 2.3.17).

Таким образом, в настоящее время в Северной Евразии (на территории России) одновременно циркулируют два генотипа HPAI/H5N1: Цинхай-Сибирский (H5J 2.2) — в западном; Уссурийский (H5J 2.3.2.1) — в восточном секторе. Современная (на 2012 г.) генотипическая структура представлена на рис. 2.3.17 и в табл. 2.3.8–2.3.10. Цинхай-Сибирский (H5J 2.2) генотип отличается от Уссурийского (H5J 2.3.2.1) по ORF HA на 4,6–7,0%; в среднем — на 5,8%. Внутри Цинхай-Сибирского генотипа (H5J 2.2) можно выделить 4 генетические подгруппы (Цинхайскую, Западносибирскую, Тувинско-Сибирскую и Ирано-Северокавказскую), ORF HA которых отличаются в среднем на 1,5%; а внутри Уссурийского генотипа (H5J 2.3.2.1) — две генетические подгруппы (Дальневосточно-Южнокитайскую и Западномонгольскую) со средней генетической дистанцией 2,1%.

Важно подчеркнуть, что оба генотипа близки в серологическом отношении (табл. 2.3.10), что обосновывает эффективность отечественной ветеринарной вакцины «ФЛУ ПРОТЕКТ H5» на основе штамма A/chicken/Novosibirsk/64/05 (H5N1) (ГКВ 2373).

Клинические особенности заболевания, этиологически связанного с HPAI/H5N1, у птиц чётко соответствовали нозологической форме, с начала прошло века известной как КЧП [21, 56] (рис. 2.3.18, см. вклейку).

У домашних уток (*Anas platyrhynchos domesticus*) заболевание начинается с непродолжительного периода вялости (1–12 ч), когда больная птица начинает отставать от основного стада

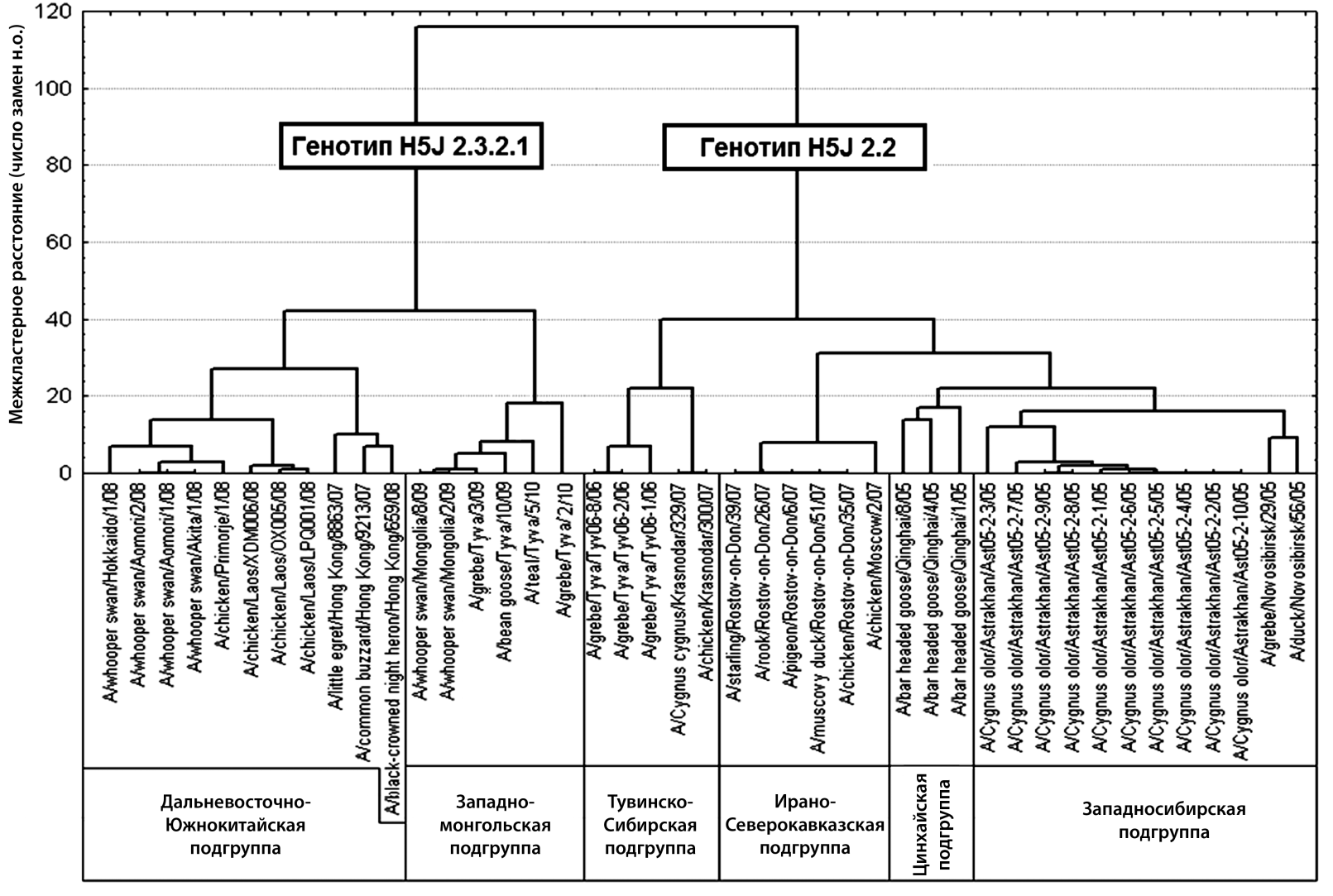


Рис. 2.3.17. Иерархическая структура нуклеотидных последовательностей полноразмерных ORF HA для прототипных штаммов HPAI/H5N1 генотипов Цинхай-Сибирского (H5J 2.2) и Уссурийского (H5J 2.3.2.1), визуализированная с помощью UPGMA-алгоритма

Таблица 2.3.10

Обратные величины титров в РТГА антисывороток к прототипным штаммам HPAI/H5N1

Штамм		Западно-сибирская подгруппа	Тувинско-Сибирская подгруппа	Ирано-Северо-кавказская подгруппа	Дальне-восточно-Южно-китайская подгруппа	Западномо-нгольская подгруппа
A/duck/Novosibirsk/56/05	Западносибирская подгруппа	320	320	320	160	160
A/grebe/Tyva/Tyv06-1/06	Тувинско-Сибирская подгруппа	320	640	320	160	160
A/chicken/Moscow/2/07	Ирано-Северокавказская подгруппа	320	320	320	160	160
A/chicken/Primorje/1/08	Дальневосточно-Южнокитайская подгруппа	80	80	80	160	80
A/grebe/Tyva/3/09	Западномонгольская подгруппа	160	80	80	160	160

при его передвижениях (в случаях массового заболевания это может выражаться в затаптывании менее подвижных особей). Следующий этап заболевания выражается в том, что птица садится на брюхо, поджав лапы; первые несколько часов у неё наблюдаются приступы внезапного непродолжительного (10–20 с) волнения — она пытается встать на лапы и высоко задрать киль без помощи крыльев, что нередко заканчивается опрокидыванием набок. Постепенно приступы волнения становятся всё реже (от 1–5 до 20–30 в минуту), к исходу 5–8 ч прекращаются вовсе, а тело птицы так и остаётся полузавалившимся на бок. С этого момента начинается третий этап: птица уже практически не встаёт и у неё — сначала едва заметно, а затем всё более выраженно — появляются характерные движения шеи: сначала шея изгибается (и поскольку больше уже не распрямляется, то, вероятно, корректнее употреблять термин «искривляется»), а голова начинает опускаться, пока клюв не коснется земли в нескольких сантиметрах от киля, после чего, не поднимая клюва, птица начинает клонить (ронять) шею набок, и лишь когда плоскость шейной петли достигает 15–30°, птица встрепинается передней частью туловища, возвращает шею на линию тела и некоторое время сохраняет её в таком положении, вплоть до следующего заваливания. Интервалы между отдельными заваливаниями головы и шеи составляют сначала 10–15 мин с длительностью заваливающего движения 10–12 с, а затем сокращаются до 10–20 и 5–6 с соответственно (когда описанные выше движения головой приобретают ритмичность). Температура тела поднимается выше 43 °С (тепловой поток, исходящий от больной птицы, чувствуется ладонью на расстоянии 10–15 см), роговица глаза мутнеет, слизистая века становится гиперемирована, появляются признаки двустороннего конъюнктивита, из клюва и надклювья свисает слизь (на которую быстро налипает пыль, отчего голова выглядит крайне неопрятно), развивается дерматит с выпадением перьев (кожа в местах выпадения перьев сильно гиперемирована). Птица погибает через 12–24 ч после начала заваливания головы и шеи. За 20–30 мин до гибели могут возникнуть судороги.

Симптоматика заболевания у красноголового нырка (*Aythya ferina*), за которым нам пришлось наблюдать начиная с окончания периода обездвиживания и в начале периода заваливания головы, в целом совпадала с симптоматикой у домашних уток в тот же период. По-видимому, клинические признаки заболевания, описанные выше для домашних уток, могут быть экстраполированы и на диких (тем более что вышеприведённые наблюдения сделаны для домашних крякв, а не для пекинских уток).

Отличия в поведении домашних и диких уток связаны с нахождением последних на поверхности водной фазы, трение при контакте с которой мало. Поэтому, если сидящая на земле птица просто заваливает и возвращает шею в прежнее положение, не меняя положения тела, то птица, плавающая в воде, осуществляя те же движения, приобретает вращающий момент и совершает незначительное вращение (примерно $^{1}/_{8}$–$^{1}/_{10}$ полного оборота) вокруг центра тяжести своего тела головой к центру воображаемой окружности. Здоровая птица легко бы компенсировала вращение тела движениями ног, однако больная птица не в состоянии это сделать. В результате, когда заваливающие движения шеи становятся ритмичными, птица начинает практически непрерывно (хотя и короткими рывками) крутиться на месте. На первый взгляд при этом кажется, что птица периодически запрокидывает голову на спину. Но если принять во внимание, что истинной причиной вращений птицы в воде является не целенаправленная работа задними конечностями, а неспособность противостоять вращающему моменту в процессе заваливания головы и возвращения её обратно, то становится понятно, что кажущееся запрокидывание головы на спину есть то же самое движение по возвращению головы на линию тела, осложнённое небольшим погружением киля под воду по инерции при каждом рывке. Особенно отчётливо этот тип поведения заметен у больших поганок (*Podiceps cristatus*).

Экстраполируя эти наблюдения на другие виды птиц, можно предположить, что наиболее выраженная картина «запрокидывания головы» имеет место у птиц с глубокой осадкой, например лысух и бакланов. Аналогичным образом на более ранней стадии обездвиживания, когда проявлялись внезапные вспышки непродолжительного волнения, птица высоко поднимала киль, не помогая себе крыльями, на мгновение замирала в таком положении, а затем резко опускалась в воду, по инерции уходя передней стороной тела под воду и задирая хвост. По-видимому, подобные движения сродни тем, что мы описали выше для домашних уток, с той лишь разницей, что последние могли предпринять попытку оттолкнуться от земли и завалиться на бок, а дикие утки в воде просто плюхаются обратно. Наблюдения за развитием заболевания у различных видов диких птиц необходимо продолжить на систематической основе.

Клинические признаки заболевания у лебедей-шипунов (*Cygnus olor*) были также характерны для КЧП. Здоровые лебеди не подпускают человека ближе 50–100 м. Больные лебеди — даже те, у которых ещё не развился симптом искривления шеи, — подпускают человека практически вплотную и лишь после этого начинают беспорядочно и несогласованно махать крыльями. Причина заключается в парезах конечностей (более выраженных для нижней пары). Вытащенные на берег или дно лодки птицы не могли встать на лапы и заваливались на киль и на бок, утыкая клюв вниз. Все больные птицы имели высокую температуру (выше 43 °С) и признаки нейроинфекции — нарушение координации движений, парезы обеих пар конечностей, характерное заваливание головы набок. У лебедей, имеющих длинную шею, искривление шеи выражено очень отчётливо. Кроме того, лебеди совершают регулярные челночные движения головой, особенно интенсивные, когда птица взволнована (например, при приближении человека). Следует подчеркнуть, что мышцы шеи при этом сильно напряжены, а челночные движения головой достаточно мощные в отличие от симптома «вялости шеи», не связанного с заражением высоковирулентным вирусом гриппа А. На слизистой толстого и тонкого кишечника имелась петехиальная сыпь. Печень и почки без выраженных патологий. Структура селезёнки изменена. Наблюдается инъекция сосудов двенадцатипёрстного отдела кишечника и брыжейки. Трахея заполнена слизью без следов крови, но в области бифуркации бронхов имеются геморрагии.

Инфицированные (но даже без клинических проявлений) птицы становятся источником заражения людей при: 1) попадании вируса *per os* с грязных рук; 2) попадании вируса в кровь через микротрещины и раны кожи (особенно часто в процессе ощипывания и разделки тушек инфицированных птиц); 3) употреблении

в пищу сырого или недостаточно термически обработанного мяса и яиц больных птиц [62].

Варианты вируса гриппа А, адаптированные к птицам, имеют α2′-3′-специфичность (рис. 2.3.19). Концевые α2′-3′-сиалозиды содержатся у птиц в основном на поверхности эпителиальных клеток слизистой кишечника, поэтому у птиц грипп протекает в форме энтерита; вирус выделяется во внешнюю среду с фекалиями, а заражение происходит алиментарным путём. α2′-3′-специфичность птичьих вариантов вируса гриппа А объясняет их неспособность эффективно поражать эпителий верхних отделов респираторного тракта человека и как следствие передаваться капельно-воздушным путём в человеческой популяции. Вместе с тем если высоковирулентный вирус гриппа А птиц каким-либо образом сумел вызвать продуктивную инфекцию в человеческом организме, то он будет эффективно поражать нижние отделы респираторного тракта, становясь причиной тяжёлой первичной вирусной пневмонии. Эпителиоциты свиней одновременно содержат и α2′-6′-, и α2′-3′-сиалозиды (см. рис. 2.3.19), поэтому в организме могут одновременно циркулировать и эпидемические, и птичьи варианты вируса гриппа А. Вследствие этого в свиных популяциях могут, во-первых, формироваться реассортанты человеческих и птичьих штаммов с новыми биологическими свойствами; во-вторых, селектироваться штаммы со смешанной α2′-6′/α2′-3′-специфичностью. Именно такую смешанную α2′-6′/α2′-3′-специфичностью имеют штаммы пандемического вируса гриппа А (H1N1) pdm09 и как следствие они обладают способностью и распространяться капельно-воздушным путём, и вызывать тяжёлые пневмонии [11, 19, 55].

Таблица 2.3.11

Заболеваемость и летальность среди людей (2003–2012), этиологически связанная с HPAI/H5N1 (данные на 10.08.2012 — см. www.who.int)

Страна	Случаи	
	всего	летальные
Азербайджан	8	5
Бангладеш	6	0
Вьетнам	123	61
Джибути	1	0
Египет	168	60
Индонезия	191	159
Ирак	3	2
Камбоджа	21	19
КНР	43	28
Лаос	2	2
Мьянма	1	0
Нигерия	1	1
Пакистан	3	1
Таиланд	25	17
Турция	12	4
Итого	608	359 (59,0%)

Чем интенсивнее циркуляция HPAI/H5N1 в непосредственной близости от популяций свиней (в организме которых могут одновременно

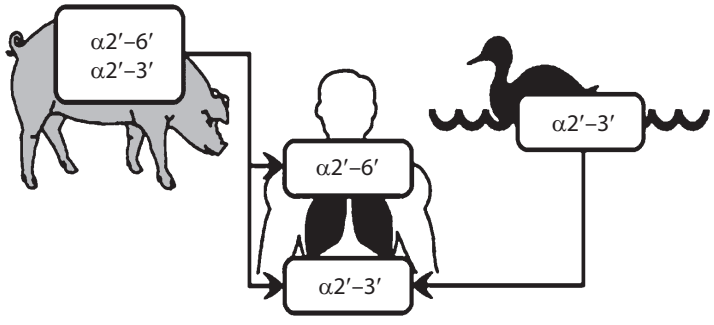


Рис. 2.3.19. Сиалозиды — рецепторы вирусов гриппа А на поверхности эпителиоцитов людей (α2′-6′ — на слизистой верхних, α2′-3′ — на слизистой нижних отделов респираторного тракта), свиней (α2′-6′/α2′-3′-смесь на слизистой респираторного тракта) и птиц (α2′-3′ – на слизистой кишечника)

репродуцироваться и птичьи, и эпидемические варианты) и людей, тем выше вероятность адаптации вируса к организму человека. Появления у HPAI/H5N1 эпидемического потенциала будет иметь катастрофические последствия, так как, во-первых, у человечества отсутствует коллективный иммунитет к вирусам гриппа A/H5, а во-вторых, по данным ВОЗ (табл. 2.3.11), к 2012 г. из 607 человек, заболевших в результате заражения HPAI/H5N1, 358 умерли, т.е. летальность приближается к 60% (рис. 2.3.20).

Заболевание людей, этиологически связанное с HPAI/H5N1, клинически характеризуется высокой лихорадкой, выраженной интоксикацией, ранним поражением нижних дыхательных путей, последующим поражением как верхнего, так и нижнего отделов дыхательного тракта, быстрым развитием первичной вирусной пневмонии, которая является причиной дыхательной недостаточности, развитием ДСС, полиорганной недостаточности (поражением мозга, печени, почек). Инфекция сопровождается необычайно высоким уровнем продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов крови — цитокиновым шоком [4, 22, 37, 55, 57]. Сравнительная характеристика клинических признаков этого заболевания в сравнении с эпидемическим гриппом и ТОРС представлена в табл. 2.3.12.

В Российской Федерации случаи заболевания людей в результате инфекции HPAI/H5N1 не зарегистрированы. Однако российские исследователи продолжают регулярный мониторинг этой опасной инфекции (*si vis pacem, para bellum*) и внесли заметный вклад в снижении вероятности неблагоприятного развития событий: были предсказаны основные черты развития эпизоотического процесса, прототипные вирусные штаммы депонированы в ГКВ РФ, изучены их биологические свойства вирусов (в частности, показано, что штаммы высоковирулентного вируса гриппа A (H5N1) птиц чувствительны к коммерческим противогриппозным химиопрепаратам: ремантадину, амантадину, тамифлю, релензе, ингавирину, арбидолу, рибавирину), в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского были получены патенты РФ на вакцинный штамм, разработаны отечественные ветеринарная (которая активно используется) и медицинская (которая ждёт своего часа) вакцины.

Начиная с февраля 2013 г. в Китае выявлена спорадическая заболеваемость людей, этиологически связанная с вирусом птичьего гриппа A (H7N9). По состоянию на 30.05.2013 подтверждены 132 случая заражения людей с 28% летальностью. Случаи заболевания сначала возникли в районе Шанхая, затем распространились на

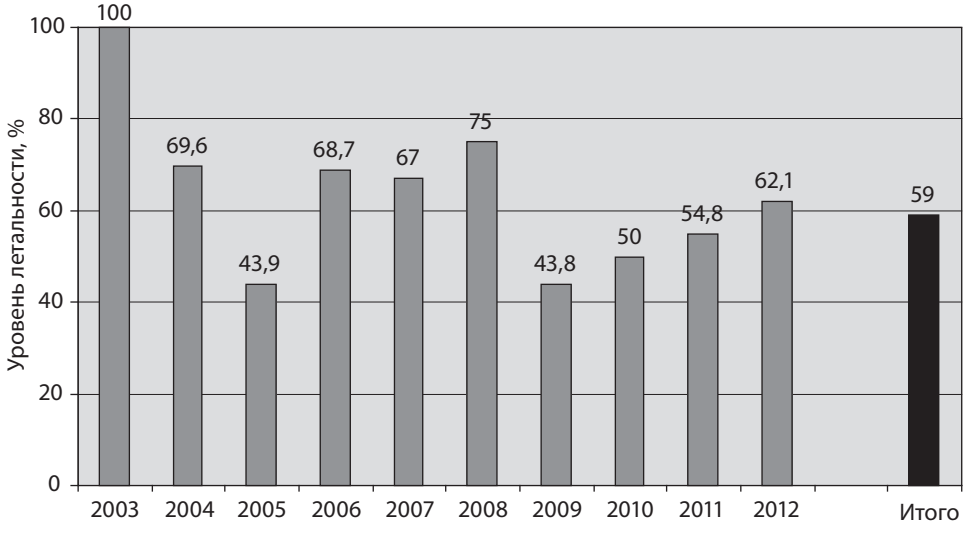


Рис. 2.3.20. Динамика летальности среди людей, этиологически связанной с HPAI/H5N1

Таблица 2.3.12

Сравнительная характеристика клинических признаков HPAI/H5N1, эпидемического гриппа и ТОРС

Симптом	HPAI/H5N1	Эпидемический грипп	ТОРС
Инкубационный период	1–7 сут (в среднем 3 сут)	Не более 1,5 сут	До 10 сут (чаще всего 2–7 сут)
Начало заболевания	Острое	Острое	Острое
Ведущий клинический синдром	Интоксикация	Интоксикация	ДСС
Температура	38 °С и выше	38–39 °С	38 °С и выше
Ринит	Отсутствует	Серозное отделяемое	Слабо выражен
Кашель	Выраженный, с кровянистой мокротой	Сухой	Сухой, умеренный
Изменения слизистых оболочек	Отсутствуют	Цианоз, инъекция сосудов	Умеренная гиперемия
Ведущий синдром респираторных поражений	ДСС	Трахеит	ДСС
Увеличение печени и селезёнки	Встречается часто	Отсутствует	Отсутствует
Изменения в периферической крови	Лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения	Лейкопения (редко)	Лимфопения, лейкопения
Поражение других органов	Диарея, поражение почек, печени	Отсутствует	Часто диарея в начале заболевания

провинции Цзянсу и Чжэцзян, а позднее ещё на восемь восточных провинций, включая Тайвань.

В настоящее время источником всех выявленных случаев заболевания людей гриппом A (H7N9) являются инфицированные домашние птицы, которые переносят инфекцию инапарантно. Случаи массовой гибели птиц не отмечены. Показана ограниченная способность вируса гриппа A (H7N9) передаваться воздушно-капельным путём от человека к человеку. Повышенный тропизм этого вируса к α2-6-сиалозидам также определяет такую возможность. Выявлены несколько семейных очагов заболевания, но все члены семей могли иметь контакт с птицами. Тем не менее специалисты ВОЗ всё-таки констатировали возможность передачи вируса от человека к человеку.

Расшифровка генома штаммов вируса гриппа A (H7N9) показала, что этот вирус появился в результате реассортации: сегменты гемагглютинина (H7) и нейраминидазы (N9) получены от вирусов гриппа A диких птиц водно-околоводного комплекса, а сегменты PB2, PB1, PA, NP, M и NS — от вируса гриппа A птиц подтипа H9N2. Вероятнее всего, реассортация произошла во время весенней миграции, когда происходят чрезвычайно интенсивные популяционные взаимодействия диких птиц водно-околоводного комплекса. По нашим оценкам, местом возникновения реассортанта могло стать озеро Тайху на границе провинций Чжэцзян, Цзянсу и Шанхай, которое представляет собой один из крупнейших хабов миграционных потоков диких птиц. Сохраняется вероятность заноса вируса гриппа A (H7N9) на территорию России дикими птицами вдоль Дальневосточно-Притихоокеанского миграционного русла (на Дальний Восток) и вдоль Джунгарского миграционного русла (в Западную Сибирь).

Данные анализа генома штаммов вируса гриппа A (H7N9) позволяют сделать следующие выводы: 1) сайт протеолитического нарезания гемагглютинина соответствует слабовирулентным штаммам вируса гриппа A (что согласуется с отсутствием массовой гибели птиц); 2) структура рецепторсвязывающего сайта указывает на повышенный тропизм к α2-6-сиалозидам (что объясняет контагиозность вируса для человека

и предполагает возможность передачи от человека к человеку воздушно-капельным путём); 3) в субъединице PB2 полимеразного комплекса имеется замена в 627-м сайте глутаминовой кислоты на лизин, а молекула нейраминиазы имеет делецию (длиной 5 аминокислотных остатков, что служит маркёром повышенного тропизма к клеткам млекопитающих); 4) в молекуле каналообразующего белка M2 имеется замена в 31-м сайте серина на аспарагин, которая определяет резистентность вируса к химиопрепаратам адамантанового ряда, в частности римантадину и амантадину; 5) нейраминидаза содержит замену в 292-м сайте аргинина на лизин, которая известна как маркёр устойчивости к ингибиторам нейраминидазы — озельтамивиру и занамивиру; однако китайский Центр CDC получил данные о чувствительности вируса к озельтамивиру в прямых экспериментах *in vitro*. Чувствительность данного вируса к химиопрепаратам нуждается в скорейшем и самом тщательном исследовании.

Ситуация по вирусу гриппа A (H7N9) может в любой момент существенно ухудшиться, поэтому необходим дальнейший эпидемиологический и эколого-вирусологический мониторинг.

Литература

1. *Гамбарян А.С.* Рецепторная специфичность вирусов гриппа разных хозяев: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. — М.: ИПВЭ, 2007. — 47 с.
2. *Кириллов И.М., Щелканов М.Ю., Стариков Н.С. и др.* Изучение спектров рецепторной специфичности штаммов высоковирулентного вируса гриппа A (H5N1), изолированных на территории Российской Федерации (2005–2010 гг.) // В сб.: Матер. 9-й Научн.-практ. конф. «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (Москва, Россия; 02–03 октября 2012 г.). — М.: Инфомедфарм Диалог, 2012.
3. *Киселёв О.И., Исаков В.А., Шаронов Б.П. и др.* Патогенез тяжёлых форм гриппа // Вестн. РАМН. — 1994. — № 9. — С. 32–36.
4. *Колобухина Л.В.* Клиника и лечение гриппа // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9. — № 16–17. — С. 710–713.
5. *Львов Д.К.* Возможное значение природных биоценозов в изменчивости вируса гриппа А // Вопр. вирусол. — 1974. — № 6. — С. 740–744.
6. *Львов Д.К.* Значение вновь возникающих инфекций в биобезопасности // Вопр. вирусол. — 2002. — № 5. — С. 4–7.
7. *Львов Д.К.* Популяционные взаимодействия в биологической системе: вирус гриппа А — дикие и домашние животные — человек; причины и последствия проникновения на территорию России высокопатогенного вируса гриппа A/H5N1 // ЖМЭИ. — 2006. — № 3. — С. 96–100.
8. *Львов Д.К., Ильичёв В.Д.* Миграции птиц и перенос возбудителей инфекции. — М.: Наука, 1979. — 270 с.
9. *Львов Д.К., Прилипов А.Г., Щелканов М.Ю. и др.* Молекулярно-генетический анализ биологических свойств высокопатогенных штаммов вируса гриппа A / H5N1, изолированных от диких и домашних птиц в период эпизоотии в Западной Сибири (июль 2005 г.) // Вопр. вирусол. — 2006. — Т. 51. — № 2. — С. 15–19.
10. *Львов Д.К., Федякина И.Т., Щелканов М.Ю. и др.* Действие *in vitro* противовирусных препаратов на репродукцию высокопатогенных штаммов вируса гриппа A/H5N1, вызвавших эпизоотию среди домашних птиц летом 2005 г. // Вопр. вирусол. — 2006. — Т. 51. — № 2. — С. 20–22.
11. *Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Бовин Н.В. и др.* Корреляция между рецепторной специфичностью штаммов пандемического вируса гриппа A (H1N1) pdm09, изолированных в 2009–2011 гг., структурой рецепторсвязывающего сайта и вероятностью развития летальной первичной вирусной пневмонии // Вопр. вирусол. — 2012. — Т. 57. — № 1. — С. 14–20.
12. *Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Власов Н.А. и др.* Первый прорыв нового для России генотипа 2.3.2 высоковирулентного вируса гриппа А / H5N1 на Дальнем Востоке // Вопр. вирусол. — 2008. — Т. 53. — № 5. — С. 4–8.
13. *Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Дерябин П.Г. и др.* Изоляция штаммов вируса гриппа A/H5N1 от домашних и диких птиц в период эпизоотии в Западной Сибири (июль 2005 г.) и их депонирование в Государственную коллекцию вирусов РФ (08 августа 2005 г.) // Вопр. вирусол. — 2006. — Т. 51. — № 1. — С. 11–14.
14. *Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Дерябин П.Г. и др.* Эпизоотия среди лебедей-шипунов (Cygnus olor) в нижней дельте Волги (ноябрь 2005 г.), вызванная высокопатогенным вирусом гриппа А / H5N1 // Вопр. вирусол. — 2006. — Т. 51. — № 3. — С. 10–16.
15. *Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Дерябин П.Г. и др.* Изоляция высокопатогенных (HPAI) штаммов вируса гриппа A/H5N1 от диких птиц в очаге эпизоотии на озере Убсу-Нур (июнь 2006 г.) и их депонирование в Государственную коллекцию вирусов РФ (03 июля 2006 г.) // Вопр. вирусол. — 2006. — Т. 51. — № 6. — С. 14–18.
16. *Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Дерябин П.Г. и др.* Эпизоотия среди диких и домашних птиц, вызванная

высоковирулентным вирусом гриппа А / H5N1 гентипа 2.2 (Цинхай-Сибирский) на пути осенних миграций в северо-восточной части бассейна Азовского моря (Краснодарский край) // Вопр. вирусол. — 2008. — Т. 53. — № 2. — С. 14–19.

17. *Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Прилипов А.Г. и др.* Молекулярно-генетическая характеристика штамма A/chicken/Moscow/2/2007 (H5N1) из очага эпизоотии высокопатогенного гриппа А среди сельскохозяйственных птиц в Подмосковье (февраль 2007 г.) // Вопр. вирусол. — 2007. — Т. 52. — № 6. — С. 40–47.
18. *Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Прилипов А.Г. и др.* Расшифровка эпизоотической вспышки среди диких и домашних птиц на юге европейской части России в декабре 2007 г. // Вопр. вирусол. — 2008. — Т. 53. — № 4. — С. 18–23.
19. *Львов Д.К., Яшкулов К.Б., Прилипов А.Г. и др.* Обнаружение аминокислотных замен аспарагиновой кислоты на глицин и глутаминовую кислоту в рецепторсвязывающем сайте гемагглютинина в штамме пандемического вируса гриппа H1N1 от больных с летальным исходом и со среднетяжёлой формой заболевания // Вопр. вирусол. — 2010. — Т. 55. — № 3. — С. 15–18.
20. *Сюрин В.Н., Осидзе Н.Г., Чистова З.Я.* Об эпидемическом потенциале вируса гриппа птиц // Ветеринария. — 1972. — № 8. — С. 41–43.
21. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В. и др.* Вирусные болезни животных. — М.: ВНИИТИБП, 1998. — 928 с.
22. *Чучалин А.Г.* Синдром острого повреждения легких // РМЖ. — 2006. — Т. 14. — № 22. — С. 1582.
23. *Шабловская Е.А., Вороненко С.Г.* О взаимосвязи эпидемий и эпизоотий гриппа // В кн.: Экология вирусов. — М., 1982. — С. 69–74.
24. *Щелканов М.Ю.* Эволюция высоковирулентного вируса гриппа А (H5N1) в экосистемах Северной Евразии (2005–2009 гг.): Дис. ... докт. биол. наук (03.02.02 — Вирусология). — М.: НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, 2010. — 488 с.
25. *Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Львов Д.Н. и др.* Комплексный эколого-вирусологический мониторинг на территории Приморского края (2003–2006) // Вопр. вирусол. — 2007. — Т. 52. — № 5. — С. 37–48.
26. *Щелканов М.Ю., Власов Н.А., Киреев Д.Е. и др.* Клинические признаки заболевания у птиц, вызванного высокопатогенными вариантами вируса гриппа А/H5N1, в эпицентре эпизоотии на юге Западной Сибири (июль 2005 г.) // Журн. инф. патол. — 2005. — Т. 12. — № 3–4. — С. 121–124.
27. *Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К.* Грипп: история, клиника, патогенез // Леч. вр. — 2011. — № 10. — С. 33–38.
28. *Щелканов М.Ю., Львов Д.К.* Генотипическая структура рода Influenza A virus // Вестн. РАМН. — 2011. — № 5. — С. 19–23.
29. *Щелканов М.Ю., Прилипов А.Г., Львов Д.К. и др.* Динамика вирулентности штаммов высоковирулентного вируса гриппа А / H5N1 генотипа 2.2, изолированных на территории России в 2005–2007 гг. // Вопр. вирусол. — 2009. — Т. 54. — № 2. — С. 8–17.
30. *Щелканов М.Ю., Федякина И.Т., Прошина Е.С. и др.* Таксономическая структура Orthomyxoviridae: современное состояние и ближайшие перспективы // Вестн. РАМН. — 2011. — № 5. — С. 12–19.
31. *Al-Azemi A., Bahl J., Al-Zenki S. et al.* Avian Influenza A virus (H5N1) outbreaks Kuwait, 2007 // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 6. — P. 958–961.
32. *Alexander D.J.* Summary of avian influenza activity in Europe, Asia, Africa, and Australasia, 2002–2006 // Avian Dis. — 2007. — Suppl. 1. — P. 161–166.
33. *Alexander D.J., Parsons G., Manvell R.J.* Experimental assessment of the pathogenicity of eight avian influenza A viruses of H5 subtype for chickens, turkeys, ducks and quail // Avian Pathol. — 1986. — V. 15. — P. 647–662.
34. *Brown I.H., Banks J., Manvell R.J. et al.* Recent epidemiology and ecology of influenza A viruses in avian species in Europe and the Middle East // Dev. Biol. (Basel). — 2006. — V. 124. — P. 45–50.
35. *CDC. Isolation* of avian influenza A (H5N1) viruses from humans — Hong Kong, May–December 1997 // MMWR. — 1997. — № 46. — P. 1204–1207.
36. *CDC. Update*: isolation of avian influenza A (H5N1) viruses from humans — Hong Kong, 1997–1998 // MMWR. — 1998. — № 46. — P. 1245–1247.
37. *Chan M.C., Cheung C.Y., Chui W.H. et al.* Proinflammatory cytokine responses induced by influenza A (H5N1) viruses in primary human alveolar and bronchial epithelial cells // Respir. Res. — 2005. — V. 6. — P. 135.
38. *Claas E.C., Osterhaus A.D., Van Beek R. et al.* Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus // Lancet. — 1998. — V. 351. — P. 472–477.
39. *Gao P., Watanabe S., Ito T. et al.* Biological heterogeneity, including systemic replication in mice, of H5N1 influenza A virus isolates from humans in Hong Kong // J. Virol. — 1999. — V. 73. — № 4. — P. 3184–3189.
40. *Guan Y., Shortridge K.F., Krauss S. et al.* Molecular characterization of H9N2 influenza viruses: were they the donors of the «internal» genes of H5N1 viruses in Hong Kong ? // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1999. — V. 96. — № 16. — P. 9363–9367.
41. *Guan Y., Peiris J.S., Lipatov A.S. et al.* Emergence of multiple genotypes of H5N1 avian influenza viruses in Hong Kong SAR // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2002. — V. 99. — № 13. — P. 8950–8955.

	вирус клещевого энцефалита
	вирус омской геморрагической лихорадки
	вирус Повассан
	вирус Негиши
	вирус Карши
	вирус Тюлений
	вирус Кама
	вирус японского энцефалита
	вирус Западного Нила
	вирус Сокулук
	серокомплекс калифорнийского энцефалита: Инко, Тягиня, зайца-беляка
	вирус Батаи
	вирус Крымской-Конго геморрагической лихорадки
	вирус Сахалин
	вирус Парамушир
	вирус Рукутама

	вирус Укуниеми
	вирус Залив Терпения
	вирус карельской лихорадки
	вирус Синдбис
	вирус Кзыл-Агач
	вирус леса Семлики
	вирус Гета
	вирус Кемерово
	вирус Охотский
	вирус Анива
	вирус Баку
	вирус Вад-Медани
	вирус Сихотэ-Алинь
	вирус долины Сырдарьи
	вирус Дхори
?	неклассифицированный вирус

Рис. 1.1.58. Результаты экологического мониторинга в различных ландшафтных поясах (обозначения ландшафтных зон и физико-географических стран приведены на *рис. 1.57*)

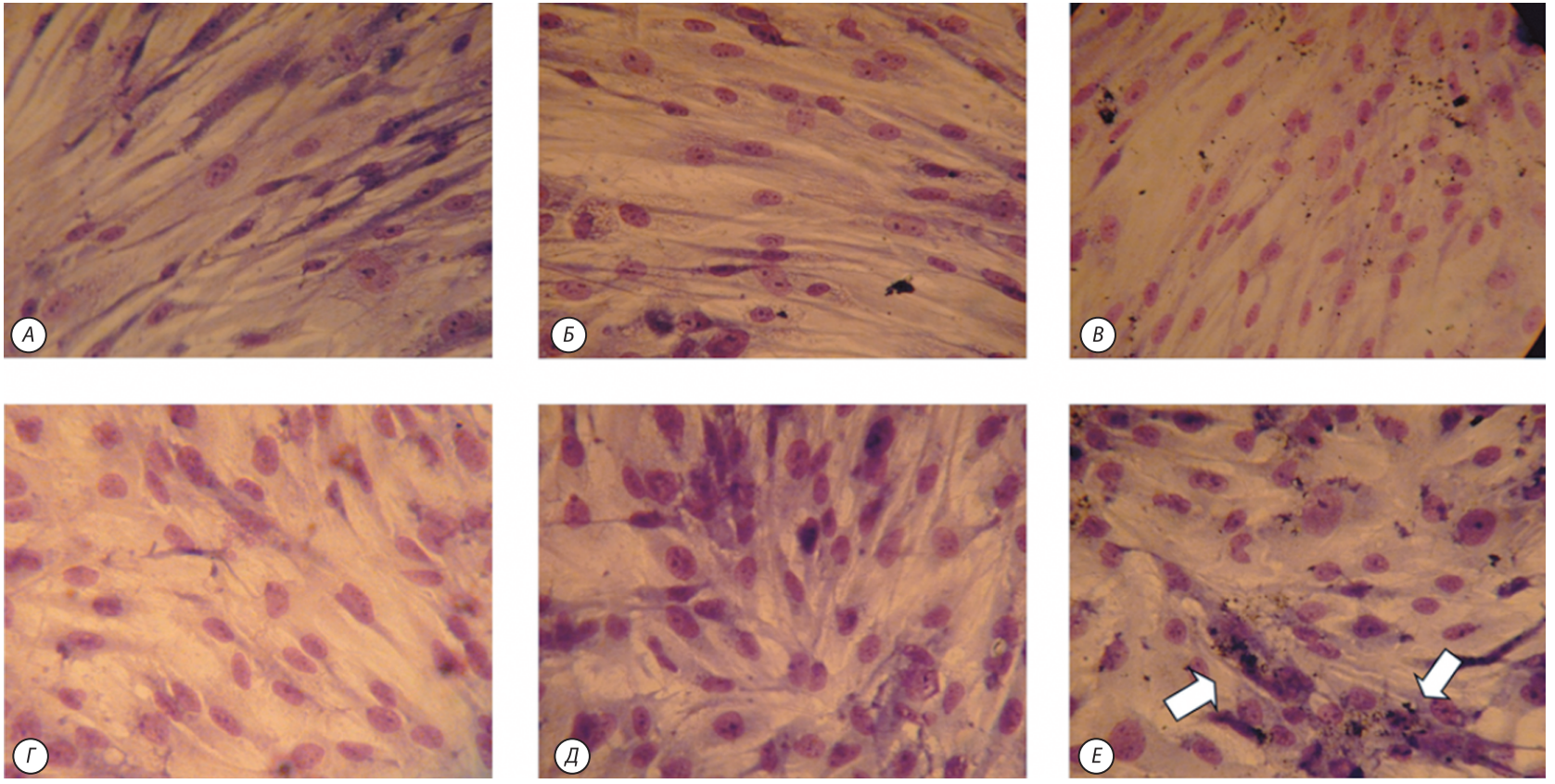


Рис. 2.2.2. Фотографии клеток фибробластов эмбриона человека ФЭЧ (*А–В*) и опухолевых клеток глиобластомы человека GL6 (*Г–Д*), выращенных на субстрате с использованием однослойных нанотрубок (*Б*, *Д*), многослойных нанотрубок (*В*, *Е*) и без использования нанотрубок (*А*, *Г*). *Стрелками указывают* на скопление нанотрубок. *Увеличение × 200. Метод окраски — азур-эозином по Романовскому*

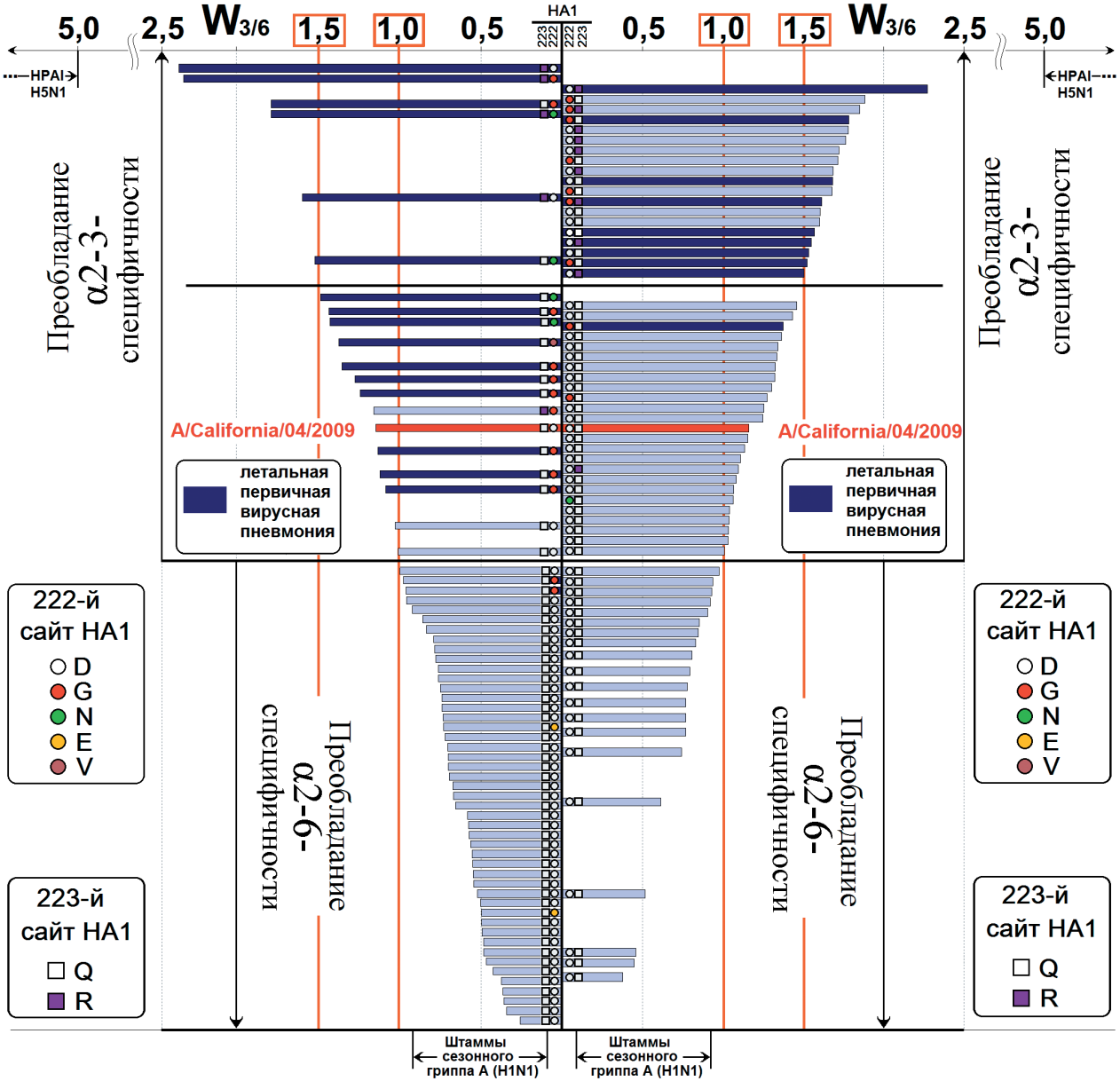


Рис. 2.3.9. Рецепторная специфичность к α2-3/α2-6-сиалозидам и структура 222–223 сайтов HA1 гемагглютинина штаммов пандемического гриппа A (H1N1) pdm09, изолированных в эпидсезонах 2009–2010 и 2010–2011 гг. от госпитализированных пациентов

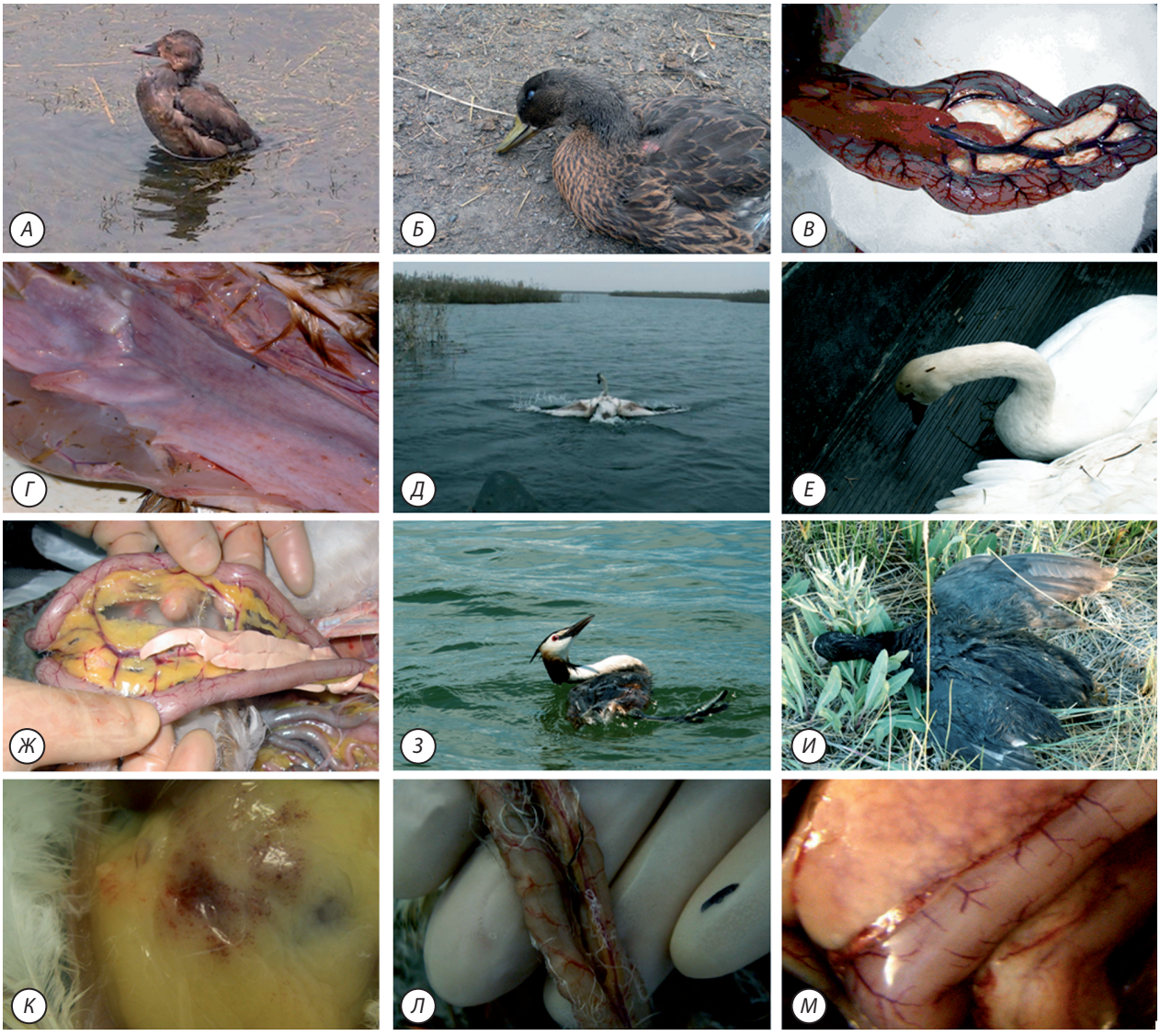


Рис. 2.3.18. Клинические признаки заболевания КЧП, этиологически связанной с HPAI/H5N1, у диких и домашних птиц:
А — характерные движения – высокое поднятие киля – у больного красноголового нырка (*Aythya ferina*); *Б* — больная домашняя утка (*Anas platyrhynchos domesticus*) в период заваливания головы: на спине у основания шеи видны признаки дерматита и гиперемии кожного покрова; помутнение роговицы; *В* — инъекция сосудов двенадцатиперстного участка кишечника и изменение структуры поджелудочной железы красноголового нырка (*Aythya ferina*); *Г* — цианоз и отёк слизистой оболочки пищевода с точечными кровоизлияниями у домашней курицы (*Gallus gallus domesticus*); *Д* — парез нижних конечностей у больного лебедя-шипуна (*Cygnus olor*); *Е* — утыкание клюва в дно лодки, искривление шеи, заваливание тела на киль у больного лебедя-шипуна (*Cygnus olor*); *Ж* — инъекция сосудов двенадцатиперстного отдела кишечника и брыжейки у больного лебедя-шипуна (*Cygnus olor*); *З* — поздняя стадия заболевания у чомги (*Podiceps cristatus*): отчётливо выражены признаки нейроинфекции; *И* — ранняя стадия заболевания у лысухи (*Fulica atra*): малоподвижность и дыхательная недостаточность при отсутствии признаков нейроинфекции на фоне умеренного энтерита; *К* — кровоизлияние в жировую ткань у инфицированной домашней курицы (*Gallus gallus domesticus*); *Л* — полнокровие сосудов кишечника у инфицированного сизого голубя (*Columba livia*); *М* — полнокровие сосудов кишечника и изменение структуры поджелудочной железы у мёртвого инфицированного грача (*Corvus frugilegus*)

42. *Hatta M., Gao P., Halfmann P. et al.* Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses // Science. — 2001. — V. 293. — № 5536. — P. 1840–1842.
43. *Hoffmann E., Stech J., Leneva I. et al.* Characterization of the influenza A virus gene pool in avian species in southern China: was H6N1 a derivative or a precursor of H5N1? // J. Virol. — 2000. — V. 74. — № 14. — P. 6309–6315.
44. *Joannis T., Lombin L.H., De Benedictis P. et al.* Confirmation of H5N1 avian influenza in Africa // Vet. Rec. — 2006. — V. 158. — № 9. — P. 309–310.
45. *Laver W.G., Webster R.G.* Ecology of influenza viruses in lower mammals and birds // Brit. Med. Bull. — 1979. — V. 35. — № 1. — P. 29–33.
46. *Lee Yo.-J., Choi Yo.-K., Kim Yo.-J. et al.* Highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) in domestic poultry and relationship with migratory birds, South Korea // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 3. — P. 487–490.
47. *Leslie T, Billaud J., Mofleh J. et al.* Knowledge, attitudes, and practices regarding avian influenza (H5N1), Afghanistan // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 9. — P. 1459–1461.
48. *Lu G., Rowley T., Garten R. et al.* FluGenome: a web tool for genotyping influenza A virus // Nuc. Acids Res. — 2007. — V. 35. — P. 275–279.
49. *Lu X., Tumpey T.M., Morken T. et al.* A mouse model for the evaluation of pathogenesis and immunity to influenza A (H5N1) viruses isolated from humans // J. Virol. — 1999. — V. 73. — № 7. — P. 5903–5911.
50. *Lvov D.K.* Influenza A viruses — a sum of populations with a common protected gene pool // In: Soviet Medical Reviews. Section E. Virology Reviews / Ed. V.M. Zhdanov. — Glasgow: Bell and Bain Ltd., 1987. — V. 2. — P. 15–37.
51. *Lvov D.K.* Molecular ecology of influenza and other emerging viruses in Northern Eurasia: global consequences // In: Materials of International Conference «Emerging influenza viruses (H5N1, H1N1)» (15–16 February, 2010, Marburg, Germany). — Marburg: Koch-Mechnikov Forum, 2010. — P. 23.
52. *Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Prilipov A.G. et al.* Evolution of HPAI H5N1 virus in Natural ecosystems of Northern Eurasia (2005–2008) // Avian Diseases. — 2010. — V. 54. — P. 483–495.
53. *Lvov D.K., Yamnikova S.S., Fedyakina I.T. et al.* Evolution of H4, H5 influenza A viruses in natural ecosystems in Northern Eurasia // In: Options for the Control of Influenza. — Elsewhere, 2004. — P. 169–173.
54. *Newman S.H., Iverson S.A., Takekawa J.Y. et al.* Migration of whooper swans and outbreaks of highly pathogenic avian influenza H5N1 virus in Eastern Asia // PloS ONE. — 2009. — V. 4. — № 5. — P. 1–10.
55. *Nicholls J.M., Chan M.C., Chan W.Y. et al.* Tropism of avian influenza A (H5N1) in the upper and lower respiratory tract // Nat. Med. — 2007. — V. 13. — № 2. — P. 147–149.
56. *Perroncito E.* Epizoozia tifoide nei gallinacei // Annali Accademia Agricoltura (Torino). — 1878. — V. 21. — P. 87–126.
57. *To K.F., Chan P.K., Chan K.F. et al.* Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus // J. Med. Virol. — 2001. — V. 63. — № 3. — P. 242–246.
58. *Tong S., Li Y., Rivailler P. et al.* A distinct lineage of influenza A virus from bats // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2012. — V. 109. — P. 4269–4274.
59. *Webster R.G., Bean W.J., Gorman O.T. et al.* Evolution of influenza A virus // Microbiol. Rev. — 1992. — V. 56. — № 1. — P. 152–179.
60. *Webster R.G., Campbell C.H., Granoff A.* The «in vivo» production of «new» influenza A viruses. I. Genetic recombination between avian and mammalian influenza viruses // Virology. — 1971. — V. 44. — № 2. — P. 317–328.
61. *Younan M., Poh M.K., Elassal E. et al.* Microwolution of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) viruses isolated from humans, Egypt, 2007–2011 // Emerg. Infect. Dis. — 2013. — № 1. — P. 43–50.
62. *Yu Q., Lin L., Pu J. et al.* Risk perceptions for avian influenza virus infection among poultry workers, China // Emerg. Infect. Dis. — 2013. — № 2. — P. 313–316.

2.3.2.2. Парагрипп (см. пар. 1.2.2.1.2)
(*Колобухина Л.В., Львов Д.К.*)

Этиология. Возбудители парагриппа относятся к сем. *Paramyxoviridae* подсем. *Paramyxovirinae* родам *Rubulavirus* (HPIV-2 — human parainfluenza virus 2; HPIV-4 — human parainfluenza virus 4) и *Respirovirus* (HPIV-1 — human parainfluenza virus 1; HPIV-3 — human parainfluenza virus 3) (см. пар. 1.2.2.1.2). Вирусы этого семейства инфицируют человека, млекопитающих, птиц, рептилий [8]. Эпидемиология и клинические проявления заболеваний, вызванные HPIV-{1..3}, описаны в обзоре [4, 5]. Меньше известно о последствиях заражения HPIV-4, вызывающего обычно легкопротекающее заболевание [4], но в ряде случаев описаны средние и тяжёлые формы [3, 5, 6, 7].

В 1952 г. N. Kuroga в г. Сендай выделил вирус из лёгких мышей, инфицированных биологическим материалом (суспензия лёгочной ткани) больного, погибшего от пневмонии (вирус

получил название Сендай). В 1954 г. в США R. Chanock выявил антигенно близкий вирус на культуре клеток почек обезьян из носоглоточных смывов ребёнка, больного крупом. Из-за сходства с вирусами гриппа выделенные штаммы были названы парагриппозными (В. Жданов, 1959) и отнесены к сем. *Paramyxoviridae* подсем. *Paramyxovirinae*.

Эпидемиология. Источник инфекции — больной человек, наиболее интенсивно выделяющий вирус во внешнюю среду в первые 2–3 сут болезни. Путь передачи — воздушно-капельный. Болеют люди всех возрастов, но наиболее восприимчивы дети раннего возраста.

Парагриппозная инфекция распространена повсеместно. Спорадические случаи регистрируются в течение всего года, подъём заболеваемости происходит в осенне-весенний период. При неосложнённых формах парагриппа чаще всего изолируется HPIV-2, при поражении нижних отделов респираторного тракта — HPIV-{1, 3}. При этом HPIV-4 встречается гораздо реже [4].

Патогенез. Репродукция вируса парагриппа происходит в цитоплазме клеток цилиндрического эпителия респираторного тракта, вызывая их деструкцию. Типичным является поражение слизистой оболочки гортани — отёк и набухание. Слизистая оболочка нижнего отдела трахеи, бронхов гиперемирована, отёчна, выражены явления экссудации, инфильтрации её лимфоцитами и моноцитами. Сужение просвета гортани обусловлено отёком слизистой оболочки, воспалительной клеточной инфильтрацией, гиперсекрецией слизистых желёз и скоплением экссудата. Характер воспаления может быть катаральным, катарально-гнойным, фибринозно-гнойным и язвенно-некротическим. Следствием возникшей обструкции является гипоксия, гиперкапния, а в тяжёлых случаях — асфиксия. Развиваются метаболические нарушения и угроза отёка мозга [2].

Клиническая картина. Инкубационный период колеблется от 2 до 7 сут, в среднем — 3–4 сут. Заболевание начинается постепенно с катаральных симптомов и характеризуется медленным (в течение 2–3 сут) повышением температуры тела, не превышающей субфебрильных значений. Особенность лихорадочного периода заключается в более длительной и менее высокой, чем при гриппе, температуре. Длительность лихорадки у детей колеблется от 1 до 14 сут, у взрослых — 1–8 сут. Токсикоз выражен слабо: головная боль, слабость наблюдаются у большинства больных, но проявляются умеренно.

Разные отделы респираторного тракта вовлекаются в патологический процесс не в одинаковой степени. Ринит — наиболее частый симптом заболевания. Носовое дыхание затруднено из-за набухания слизистой оболочки носовых раковин; выделения серозные или слизисто-серозные. Фарингит умеренный, отмечается примерно у каждого 2-го больного. Ларингит — типичное проявление парагриппозной инфекции. Боль в горле, сухой грубый кашель, охриплость голоса — основные признаки поражения слизистой оболочки гортани.

У взрослых течение болезни, как правило, благоприятное. Затянувшиеся бронхиты, особенно при наличии слизисто-гнойной мокроты, связаны с присоединением вторичной бактериальной инфекции.

Пневмония относится к частым и серьёзным осложнениям. При раннем её возникновении характерен выраженный токсикоз и нередко — тяжёлое течение [1].

Диагностика. Лабораторная диагностика основывается на индикации возбудителя с помощью ОТ-ПЦР, МФА, изоляции вируса из носоглоточных смывов на модели культуры клеток Hep-2 с последующим подтверждением в РГА и их идентификации в РТГА, РСК, РН. Оценку динамики специфических противовирусных АТ в парных сыворотках проводят в РТГА и РСК.

Лечение симптоматическое. При высокой температуре тела рекомендуются жаропонижающие средства: парацетамол, нестероидные противовоспалительные средства (нурофен, ибупрофен) в возрастных дозировках. Для улучшения носового дыхания используются сосудосуживающие назальные капли и спреи. Широко применяются муколитические препараты с отхаркивающим эффектом: бромгексин, амброксал.

Таблица 2.3.13

Классификация синдрома крупа

Степень стеноза гортани	Критерии диагностики
I степень (компенсированная стадия)	• затруднение дыхания на вдохе, втяжение ярёмной ямки усиливается при беспокойстве или физической нагрузке • цианоза нет • гипоксемии нет или она незначительна ($PaO_2 > 70$ мм рт. ст.) • гиперкапнии нет • продолжительность стеноза I степени — от нескольких часов до 12 сут
II степень (субкомпенсированный стеноз, стадия неполной компенсации)	• дыхание шумное с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры • беспокойство • периоральный цианоз • гипоксемия ($PaO_2 < 70$ мм рт. ст.) • гиперкапнии нет • явления стеноза гортани II степени сохраняются до 3–4-х суток
III степень (декомпенсированная стадия)	• дыхание шумное с резким втяжением всех уступчивых мест грудной клетки, западанием нижнего конца грудины • ослабление дыхательных шумов в лёгких • парадоксальный пульс • цианоз губ, акроцианоз • беспокойство выраженное • гипоксемия ($PaO_2 < 60$ мм рт. ст.) • гиперкапния ($PaO_2 > 45$ мм рт. ст.) • комбинированный или только респираторный ацидоз
IV степень (асфиксия, терминальная стадия)	• выраженные признаки дыхательной недостаточности • дыхание поверхностное с нарушением ритма • общий цианоз • явления капилляростаза • температура тела падает до нормальных или субнормальных цифр • дыхание в лёгких едва прослушивается • тенденция к брадикардии • кома • гипоксемия ($PaO_2 < 50$ мм рт. ст.) • гиперкапния ($PaCO_2 > 70$ мм рт. ст.)

В случаях осложнения парагриппа крупом (табл. 2.3.13) у детей лечебную помощь оказывают в специализированном отделении, оборудованном парокислородными палатками. Существенное место в лечении крупа принадлежит глюкокортикостероидам, оказывающим противовоспалительное и противоотечное действие. Предпочтительно кортикостероиды использовать ингаляционно в виде аэрозолей. При тяжёлых декомпенсированных формах стеноза гортани глюкокортикостероиды вводятся парентерально (дексаметазон — в/в по 0,6 мг/кг 3–4 раза/сут), продолжительность терапии определяется улучшением состояния больного и степени обструктивного синдрома [1].

Литература

1. *Диагностика* и лечение острых стенозирующих ларингитов и ларинготрахеобронхитов при острых респираторных вирусных инфекциях у детей: методические рекомендации. — М., 1987. — 24 с.
2. *Дрейзин Р.С., Астафьева Н.В.* Острые респираторные заболевания. — М.: Медицина, 1991. — С. 52–67.
3. *Chancnola J., Vargasko A.J., Kim H-W. et al.* Antigenic variation among newly isolated strains of Parainfluenza type 4 virus // Amer. J. Hyg. — 1964. — V. 79. — P. 357–364.
4. *Karron R.A., Collins P.R.* Parainfluenza viruses // In: Fields Virology / Eds. D.M. Knipe, P.M. Howley. — 5th ed. — Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins. — P. 1449–1496.
5. *Lauriohesse H., Dedman D., Watson J.M. et al.* Epidemiological features of Parainfluenza virus infections:

laboratory surveillance in England and Wales // Eur. J. Epidemiol. — 1999. — V. 15. — P. 475–484.
6. *Lindquist S.W., Darnule A., Istas A. et al.* Parainfluenza virus type 4 infections in pediatric patients // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1997. — V. 16. — P. 34–38.
7. *Vachon M.-L., Dionne N., Leblanc E. et al.* Human Parainfluenza type 4 infections, Canada // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 11. — P. 1755–1758.
8. *Venn-Watson S., Rivera R., Smith C.R. et al.* Exposure to novel Parainfluenza virus and clinical relevance in 2 Bottlenose dolphin (Tursiops trancotur) populations // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 3. — P. 397–405.

2.3.2.3. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (см. пар. 1.2.2.1.2)

(*Колобухина Л.В., Львов Д.К.*)

Респираторно-синцитиальный вирус (HRSV — human respiratory syncytiae virus) относится к сем. *Paramyxoviridae* подсем. *Paramyxovirinae* роду *Pneumovirus.*

РСВ-инфекция занимает важное место среди заболеваний респираторного тракта. К группе высокого риска относятся дети раннего возраста, у которых ОРВИ стоят на первом месте среди причин детской смертности от инфекционных заболеваний. РСВ вызывает поражение преимущественно нижних дыхательных путей с развитием бронхитов, бронхиолитов и пневмоний [1, 5].

Этиология. РСВ был впервые выделен в США Дж. Моррисом от обезьян в 1956 г. В 1957 г. R. Chanock и соавт. обнаружили два штамма вируса от детей с пневмонией и бронхиолитом. Все штаммы были изолированы на клеточных культурах, где они образовали синцитии, откуда вирус и получил свое название [1]. В отличие от других родов сем. *Paramyxoviridae* род *Pneumovirus* не имеет HA и NA.

Репродукция РСВ осуществляется в цитоплазме клетки-хозяина. ЦПД выражается в образовании гигантских клеток и синцитиев. Выделяют две антигенные группы: A и B, отличающиеся по гликопротеиду G.

Эпидемиология. РСВ-инфекция встречается повсеместно, регистрируется в течение всего года с наиболее высокими показателями заболеваемости в холодное время года: как правило, отмечается двухволновый подъём с пиком в начале зимы и весной и часто совпадает с эпидемией гриппа, что приводит к формированию смешанных форм инфекции. Продолжительность эпидемического подъёма РСВ-инфекции ограничивается 3–5 мес. РСВ типов A и B могут циркулировать одновременно в период одной эпидемической вспышки, но чаще происходит постепенная замена одного типа на другой. Отмечено, что РСВ типа A вызывает тяжёлые формы болезни с резкими проявлениями бронхиолита, а РСВ типа B чаще этиологически связан с пневмонией [10, 11].

Источником заражения служит больной с клинически выраженной или стёртой формой болезни, реже — вирусоносители. Передача возбудителя происходит воздушно-капельным путём при близком общении и через инфицированные предметы обихода, игрушки, а также при контаминации рук назальным секретом. Больной заразен в течение 5–7 сут. Болеют в основном дети, у которых восприимчивость к вирусу высокая: от 75% в возрасте 1–2 лет до 30% у детей более старшего возраста [1]. Большинство детей инфицируются РСВ уже к 2–4 годам, а в возрасте 5–10 лет специфические противовирусные АТ обнаруживаются у 63–68% обследованных. В семейных очагах РСВ-инфекция развивается у 30% взрослых [14].

Наиболее тяжело заболевание протекает у детей первого года жизни. В США ежегодно госпитализируют до 90 тыс. детей этой возрастной группы, а смертность достигает 4,5 тыс. случаев в год [6]. Группу риска по развитию тяжёлой формы заболевания составляют лица старших возрастных групп, отягощённые хроническими заболеваниями органов дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Патогенез. РСВ реплицируется в эпителиальных клетках слизистой оболочки респираторного тракта, поражая практически все его отделы. Созревание вирионов осуществляется на цитоплазматической мембране (освобождение их происходит через почкование), вызывая гибель клеток. Ведущим звеном в патогенезе синдрома острой бронхиальной обструк-

ции является нарушение дренажной функции бронхиального дерева из-за отёка, утолщения стенки бронха, обусловленной воспалительной клеточной инфильтрацией, а также закупорки просвета бронхов клетками слущенного эпителия и слизью. Особенно быстро этот процесс развивается у детей раннего возраста. Всё это приводит к ателектазам и эмфиземе лёгких. Нарушение бронхиальной проходимости затрудняет процессы газообмена в лёгких, развиваются гипоксемия, гиперкапния, респираторный ацидоз из-за сдвигов кислотно-основного метаболизма. В возникновении пневмонии важную роль играет активация бактериальной флоры. Примерно у каждого 5-го ребёнка в раннем возрасте РСВ-инфекция протекает с пневмонией, из которых у 50% выражен астмоидный компонент [9, 12].

При патоморфологическом исследовании в средних и мелких бронхах выявляются сосочкообразные разрастания эпителия, группирование их в многоядерные конгломераты, утолщение межальвеолярных перегородок. Антигены РСВ обнаруживаются в МПК. В тяжёлых случаях у больных с выраженной иммуносупрессией антиген вируса определяется в печени, почках, миокарде [9].

Большое значение в патогенезе РСВ-инфекции имеют состояние иммунитета, цитокиновый статус больных [12]. Особенностью течения болезни у детей является отсроченная или смешанная продукция эндогенного интерферона. РСВ обладает иммуносупрессивным свойством, вызывает иммунопатологические реакции за счёт длительной циркуляции иммунных комплексов [7]. Выраженное снижение активности Т-супрессоров, длительное (более 10 сут) определение специфических IgM, низкое содержание IgG к концу 3–4-й недели заболевания создают условия для персистенции вируса и формирования хронической инфекции [2]. Тяжёлое течение инфекции у лиц пожилого возраста связано с увеличением числа повторных эпизодов заболевания и преобладанием Th2-типа иммунного ответа. У детей на фоне иммунопатологических реакций содержание специфических IgG снижено, что препятствует элиминации вируса и способствует длительному течению болезни. Повышенная активность Th2-опосредованных реакций (высокий уровень IgE, IgA в крови) у детей раннего возраста — прогностически неблагоприятный признак из-за высокого риска формирования в дальнейшем атопии и астмы [3]. Уровень IgE коррелирует с выраженностью экспираторной одышки и тяжёлой гипоксией в течение острого периода болезни.

Сывороточные и секреторные АТ продуцируются в ответ на инфекцию, как правило, в низких титрах и не защищают от реинфекции.

Клиническая картина. Инкубационный период в среднем составляет 4–5 сут, с колебаниями от 2 до 8 сут. Заболевание может начинаться как остро, так и постепенно. Клиническая форма заболевания зависит от возраста больного и его иммунного статуса. Риск развития тяжёлых бронхитов и дыхательной недостаточности высок у детей раннего возраста, у лиц с хроническими заболеваниями сердца, бронхолёгочной системы и иммунодефицитным состоянием, включая больных после трансплантации органов, ВИЧ-инфицированных и стариков. У взрослых заболевание протекает относительно легко и ограничивается областью верхних отделов респираторного тракта, преобладанием катаральных симптомов (назофарингит, ларингит). Наиболее частый симптом — кашель, непродуктивный в первые дни болезни, позднее приобретает влажный характер, появляется мокрота.

У детей раннего возраста чаще наблюдается вовлечение в процесс нижних дыхательных путей: бронхиолиты и пневмонии. Заболевание начинается с ринофарингита, на 2–3-и сутки появляются признаки поражения нижних дыхательных путей с развитием бронхита и бронхиолита. Возникает синдром острой бронхиальной обструкции. Тяжесть состояния больного в этот период определяет нарастающая дыхательная недостаточность. Появляются одышка и цианоз. В лёгких при бронхите на фоне жёсткого дыхания при аускультации выслушиваются сухие свистящие хрипы, у части больных — множество рассеянных мелких и среднепузырчатых влажных хрипов; для бронхиолита характерно

обилие мелкопузырчатых влажных и крепитирующих хрипов. Характерен коробочный оттенок перкуторного звука из-за развившейся эмфиземы.

Одышка (60–80 в минуту), как правило, смешанного типа с преобладанием экспирации, с втяжением мышц эпигастральной области и межрёберных промежутков. Кашель приступообразный, мучительный. Может регистрироваться апноэ, существует угроза развития крупа, особенно у детей первых лет жизни (10%) [8].

При рентгенологическом исследовании выявляется резкое вздутие лёгких, повышение прозрачности лёгочных полей, усиление лёгочного рисунка за счёт расширения крупных сосудов и обогащения его мелкими линейными тенями. Могут наблюдаться очаговые тени и ателектазы.

При развитии пневмонии состояние больных ухудшается: повышается температура тела до фебрильных цифр, нарастает дыхательная недостаточность, цианоз, увеличены печень и селезёнка, в периферической крови лейкоцитоз, высокая СОЭ [7]. Частое осложнение (40%) — острый средний отит, развивающийся в результате обструкции евстахиевой трубы.

Длительность заболевания зависит от его формы и тяжести течения. Летальность среди госпитализированных составляет 0,5–1,5%. При синдроме внезапной детской смертности в лёгких детей на аутопсии обнаруживается РСВ [8].

У детей старшего возраста РСВ-инфекция часто протекает в стёртой форме, без лихорадочной реакции, у взрослых — в виде обострения хронического бронхита.

Диагностика. Лабораторная диагностика РСВ-инфекции включает изоляцию возбудителя на культуре клеток, индикацию антигена или РНК в назофарингеальных смывах или аспирата методами МФА, ОТ-ПЦР и ИФА, а также определение нарастания титра специфических противовирусных АТ в динамике болезни с помощью РСК.

Лечение. Этиотропная терапия (рибавирин ингаляционно) проводится при тяжёлом течении болезни у детей раннего возраста [4]. Более широкое применение рибавирина у детей ограничено из-за серьёзных побочных эффектов препарата.

У пациентов с иммунодефицитным состоянием после трансплантации органов, реципиентов костного мозга для предотвращения пневмонии применяется комбинированное введение рибавирина — ингаляционное и пероральное в высоких дозах; при развившейся пневмонии — внутривенное и ингаляционное.

В целях профилактики тяжёлых форм заболевания в группах риска используют иммунотерапию — человеческие МАТ (Palivizumab) и иммуноглобулиновый препарат с высоким содержанием нейтрализующих противовирусных АТ (Respigam). При частых эпизодах обострения хронической РСВ-инфекции рекомендуется ИФН-терапия.

Больные тяжёлой формой РСВ-инфекции подлежат госпитализации, и их терапия носит неотложный характер. Основные лечебные мероприятия при острой бронхиальной обструкции исходя из патогенеза дыхательной недостаточности включают: а) борьбу с отёком и воспалительным процессом в бронхах; б) купирование бронхоспазма и улучшение кровообращения; в) разжижение и удаление секрета из дыхательных путей; г) восстановление дренажной функции бронхов; д) уменьшение гипоксемии [4].

Важной задачей является адекватная оксигенация крови посредством прямой ингаляции кислорода, а также мероприятия, направленные на улучшение проходимости дыхательных путей. Слизь из верхних дыхательных путей отсасывается электроотсосом. При наличии обильного секрета в дыхательных путях после ингаляции муколитиков применяется перкуссионный массаж и постуральный дренаж для лучшего удаления разжиженного секрета из бронхов.

Патогенетически обоснованно в лечении обструктивного синдрома, обусловленного бронхиолитом, применение диуретиков быстрого действия, уменьшающих отёк слизистых оболочек бронхов.

Также назначается терапия, направленная на обеспечение дренажной функции бронхов,

разжижение секрета: пребывание ребёнка в условиях кислородно-аэрозольных камер, где создаётся кислородный аэрозольный «туман» с 50–60% кислородом и 100% влажностью [4]. Продолжительность одной ингаляции 30–60 мин, повторяется 3 раза в сутки. Курс длится 5–7 сут, при необходимости — до 2 нед.

В качестве неотложной терапии показано применение глюкокортикоидов, оказывающих противовоспалительное и противоотёчное действие. Глюкокортикостероиды применяются в сочетании с бронхолитиками. В период наиболее высокой тяжести преднизолон или дексаметазон вводятся внутривенно, затем переходят на пероральный приём или применяют в виде аэрозольных ингаляций. Продолжительность кортикостероидной терапии определяется состоянием больного и стойкостью обструктивного синдрома. Потребность в применении ИВЛ при адекватной терапии возникает редко. Показанием для ИВЛ является $PaO_2 < 50$ мм рт. ст. и $PaCO_2 > 70$ мм рт. ст.

У больных первого года жизни с тяжёлой формой бронхообструкции, обусловленной РСВ, ингаляции кислорода и рибавирина осуществляются посредством специального аэрозольного генератора малых частиц. Аэрозоль с помощью этого аппарата можно получать непрерывно, при этом около 70% ингалированных частиц оседают в дыхательных путях. Продолжительность ингаляции составляет до 18–20 ч/сут. Средний диаметр получаемых частиц около 1,5 мкм. Средняя доза препарата в жидкости резервуара 20 мг/мл, при этом на слизистой оболочке дыхательных путей при вдыхании за 1 ч оседает около 0,82 мг/кг массы. При РСВ-инфекции, протекающей без обструктивного синдрома, применяются симптоматические средства.

При кашле с вязкой, густой, трудноотделяемой мокротой рекомендуются муколитические и отхаркивающие средства. Постоянная ингаляционная терапия ребёнка в камере обеспечивает воздействие на различные звенья патогенеза острой бронхиальной обструкции. Она прежде всего позволяет достичь удовлетворительной оксигенации крови, при этом улучшаются показатели газового состава крови и кислотно-основного состояния, особенно уменьшается метаболический компонент ацидоза.

С целью поддержать гомеостаз почти всем детям, находящимся в тяжёлом состоянии, проводится инфузионная терапия, тем более что полноценное энтеральное кормление не может быть обеспечено в этих случаях, однако она осуществляется в небольших объёмах (20–25 мл/кг) и кратковременно — в период наиболее тяжёлого состояния. Обычно вводят 10% раствор глюкозы с электролитами. Кроме того, инфузионная терапия включает и различные фармакотерапевтические препараты: эуфиллин (2,4% раствор в дозе 0,1 мл/кг), преднизолон или дексаметазон, кокарбоксилаза (25–50 мг). Фуросемид вводят внутримышечно за 30 мин до внутривенного вливания. Наступление диуреза благодаря действию диуретика обеспечивает хорошую переносимость внутривенной инфузии у детей первых месяцев жизни.

Наличие при обстуктивном синдроме тахикардии, нарушений сократительной функции миокарда, преимущественно правого желудочка, нередкого увеличения печени оправдывает включение в комплексную терапию сердечных гликозидов (0,05% раствор строфантина в дозе 0,02 мл/кг в/в на 5% растворе глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида). Такая комплексная терапия неизменно приводит к улучшению бронхиальной проходимости, кровообращения, газообмена в лёгких.

В последнее время появились сообщения об использовании иммунотерапии для лечения детей раннего возраста с РСВ-инфекцией и поражением нижних дыхательных путей. Клинические испытания IgG для внутривенного введения (в дозе 2 мл/кг/сут) показали сходный эффект с тем, что наблюдается при аэрозольном применении рибавирина, хотя иммунотерапия не уменьшила сроков госпитализации больных.

Применяют для лечения и анти-РСВ-иммуноглобулин [8]. Лечение тяжёлых форм РСВ-инфекции, протекающих с бронхообструктивным синдромом (БОС) и нередко осложняющихся пневмонией, включает обычно и антибиотикотерапию.

Потребность в ИВЛ при адекватно проводимой терапии бронхиолита возникает редко. ИВЛ может быть показана, если $PaO_2 < 50$ мм рт. ст., а $PaCO_2 > 70$ мм рт. ст.

Повторные эпизоды БОС после РСВ-бронхиолита не считаются чем-то необычным и встречаются, по данным разных авторов, у 10–15% пациентов, хотя и не являются столь тяжёлыми. Так, у детей, у которых во время РСВ-бронхиолита в секретах обнаруживается высокий уровень РСВ-специфических IgE, повторные документированные эпизоды бронхообструкции наблюдаются в 3,5 раза чаще, чем у тех, у кого РСВ-специфические IgE отсутствуют.

В нашей клинике были проведены многолетние наблюдения за детьми, перенёсшими первичную РСВ-инфекцию с БОС в раннем детстве. Выздоровление наступило у 72% больных, у 15% детей развился рецидивирующий обструктивный бронхит, и у 10% пациентов произошла трансформация в бронхиальную астму. Ничего подобного в контрольной группе больных гриппом и аденовирусной инфекцией не отмечено. Поэтому за пациентами, перенёсшими РСВ-инфекцию с БОС в раннем детстве, необходимо диспансерное наблюдение.

Профилактика. Экспериментальные инактивированные, живые аттенуированные и субъединичные РСВ-вакцины оказались неэффективными и не получили практического применения.

Литература

1. *Дрейзин Р.С., Астафьева Н.В.* Острые респираторные заболевания. — М.: Медицина, 1991. — С. 52–67.
2. *Дрейзин Р.С., Янкевич О.Д., Киквадзе Т.М.* Вспышка заболеваний, вызванных РС-инфекциями // Вопр. вирусол. — 1965. — № 6. — С. 707–716.
3. *Кривицкая В.З., Соломина А.А., Суховецкая В.Ф. и др.* Иммунопатологический аллергический Th-2-тип противовирусного гуморального иммунного ответа у детей с РС-вирусной инфекцией // Цитокины и воспаления. — 2004. — Т. 3. — С. 34–40.
4. *Чешик С.Г., Вартанян Р.В.* Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция: клиника, диагностика, лечение // Детские инфекции. — 2004. — № 1. — С. 43–46.
5. *Collins P.L., Crowe J.E.* Respiratory syncytial virus and Metapneumovirus // In: Fields Virology / Eds. D.M. Knipe, P.M. Howley. — 5th ed. — Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. — P. 11601–11646.
6. *Domachowske J.B., Rosenberg H.F.* RSV infection: immune response, immunopathogenesis and treatment // Clin. Microbiol. Rev. — 1999. — V. 12. — № 2. — P. 298–309.
7. *Durbin J., Jonson T., Durbin R.K. et al.* The role of IFN in RSV pathogenesis // J. Immunol. — 2002. — N ???. — P. 2944–2952.
8. *Gorbach N., Bartleett S., Blacklow J.* Infection Diseases. — Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998. — 2594 p.
9. *Gottschalk J., Zbinden R., Kaempf L. et al.* Discrimination of respiratory syncytial virus subgroup A and B by reverse transcription-PCR // J. Clin. Microbiol. — 1996. — V. 34. — № 1. — P. 41–43.
10. *Imaz M., Sequera M., Videla C. et al.* Clinical and epidemiologic characteristic of respiratory syncytial virus subgroup A and B infections in Santa Fe, Argentina // J. Med. Virol. — 2000. — V. 61. — P. 76–80.
11. *Irmen K., Kelleher J.* Use of monoclonal antibodies for rapid diagnosis of respiratory virus in a community hospital // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 2000. — V. 7. — № 3. — P. 396–403.
12. *Pollack F., Teng M., Collins P. et al.* A role for immune complex in enhanced PSV Disease // J. Exp. Med. — 2002. — V. 196. — P. 859–865.
13. *Schwarze J., Donnell D., Rohwedder A. et al.* Latency and persistence of RSV despite T-cell immunity // Am. J. Respir. Clin. Care Med. — 2004. — V. 169. — P. 801–805.
14. *Walsh E., Falsey R.* Age related differences in humoral response to RSV infection in adults // J. Med. Virol. — 2004. — V. 73. — P. 295–299.

2.3.2.4. Метапневмовирусная инфекция (см. пар. 1.2.2.1.2) (*Колобухина Л.В., Львов Д.К.*)

Возбудитель (HMPV — human metapneumovirus) относится к отр. *Mononegavirales* сем. *Paramyxoviridae* роду *Metapneumovirus.* Заболевание людей регистрируется во всех возрастных группах, но преимущественно у детей раннего возраста [1, 9, 14, 17].

Этиология. Сообщение о новом инфекционном агенте, вызвавшем респираторное заболевание у 28 детей, поступило из Нидерландов в 2001 г. [18]. Вирус был идентифицирован как новый тип метапневмовируса, способного вызывать заболевания у людей. Идентифицированы две эволюционные линии (генотипа) и две

генетические подгруппы в пределах каждого генотипа [11]. Генотипы А и В близки между собой по нуклеотидным и аминокислотным последовательностям (80–90%), нередко циркулируют в период одного эпидсезона одновременно.

Эпидемиология. Эпидемиологический мониторинг за HMPV, проведённый во многих странах, показал, что вирус циркулирует в человеческой популяции не менее 50 лет. Циркуляция вируса продолжается на протяжении года, наиболее активно с марта по июнь и с сентября по декабрь [1]. Инфекция документирована у 12% амбулаторных и у 7% госпитализированных детей в странах Европы, Канады и США. При трехлетнем мониторинге за лихорадящими больными детьми в Италии частота инфекции среди госпитализированных детей с ОРВЗ широко варьировала, в пределах 7–43% [9]. При исследовании более 10 тыс. биологических образцов от больных детей, собранных в 2001–2004 гг. в Австралии, вирус обнаружен в 7,1% случаев [17]. В Москве среди детей в возрасте 3–10 лет с явлениями ОРВИ РНК HMPV обнаружена в 19% случаев [2]. Наиболее восприимчивы дети грудного возраста. У детей к 3-летнему возрасту специфические противовирусные АТ в ИФА обнаружены в 60%, а к 5 годам — в 100%. К 5-му году жизни почти все дети имеют АТ к HMPV [5]. Описаны случаи реинфекции в результате заражения новыми вариантами вируса и у лиц со сниженным иммунитетом [9].

Патогенез инфекции у человека изучен недостаточно. При экспериментальной инфекции у хомяков и хлопковых крыс в ответ на репликацию HMPV продуцируются нейтрализующие АТ в высоких титрах. Показана персистенция вируса в лёгких мышей линии BALB/c в течение нескольких недель после инфицирования на фоне циркулирующих АТ [11]. Исчезновение вируса из лёгких отмечалось к концу 2-го месяца, однако РНК определялась в лёгочной ткани в течение 6 мес. Специфические АТ в сыворотке крови людей появляются на 14-е сутки, максимальные значения — на 28-е сутки.

Клиническая картина. Заболевание характеризуется широким диапазоном клинических проявлений: от инаппарантных и лёгких форм до поражения нижних отделов респираторного тракта в виде тяжёлых бронхитов и пневмоний, особенно у детей первого года жизни, пожилых и лиц с ослабленной иммунной системой [2, 15]. При появлении одышки, развитии гипоксии детей срочно госпитализируют. Развивающаяся дыхательная недостаточность в ряде случаев требует ИВЛ. При обследовании 587 госпитализированных детей в Гонконге с респираторной инфекцией в назофарингеальных смывах HMPV был обнаружен у 32 (5,5%). HMPV-инфекция была также ассоциирована с клиническим диагнозом пневмонии (36%), бронхиолита (10%) и астмы [8, 9].

Кроме того, HMPV был идентифицирован методом ОТ-ПЦР в ткани головного мозга и лёгких ребёнка, погибшего от тяжёлого энцефалита [16]. Установлена персистенция вируса у ребёнка с иммунодефицитом [3]. Описан летальный исход у больного после трансплантации стволовых клеток костного мозга [8].

У взрослых больных HMPV-инфекция, как правило, протекает в виде ОРВЗ. Однако у лиц пожилого возраста возможны бронхиты и пневмонии, осложнённые дыхательной недостаточностью.

Диагностика. Высокоточным методом индикации в биологическом материале (носоглоточные смывы) является ОТ-ПЦР. Описаны количественные методы ПЦР в реальном времени, позволяющие провести индикацию возбудителя менее чем за 2 ч [7, 10]. Применяется метод, основанный на амплификации L-, N- или F-генов с праймерными последовательностями от прототипного штамма NL001 из Нидерландов [9, 13].

Серологическим подтверждением перенесённого заболевания (ретроспективный метод) является 4-кратное и более повышение титров АТ в НМФА с использованием инфицированных клеток [9, 10]. Для детекции специфических АТ против HMPV применяются различные варианты ИФА.

Вирус слабо реплицируется в обычных клеточных культурах, используемых для диагностики респираторных вирусов. Цитопатический эффект очевиден лишь в третичных клетках

почек обезьян и некоторых клеточных линиях: Vero, QT-5, A-549 и LLC-MK2 [18]. Установлена экспериментальная инфекция у хомяков, мышей, хлопковых крыс, морских свинок, макак-резусов, африканских зелёных мартышек и шимпанзе [2, 18].

Лечение и профилактика. Есть основание считать, что в качестве этиотропного средства может быть активен рибавирин (учитывая полученные результаты *in vitro*). Лечение патогенетическое и симптоматическое.

Специфическая профилактика разрабатывается: ведутся исследования по созданию живых аттенуированных вакцин с использованием арсенала молекулярно-биологических методов, включая обратную генетику [1, 2, 5, 6]. Изучается эволюция вируса [4, 12, 18].

Литература

1. *Козулина И.С., Саисыгина Г.А., Исаева Е.И. и др.* Метапневмовирусные инфекции у детей // Педиатр. журн. — 2009. — Т. 88. — № 5. — С. 58–62.
2. *Мажуль Л.А., Шилдген О., Исаева Е.И. и др.* Метапневмовирус человека как частая причина болезни дыхательных путей // Вопр. вирусол. — 2007. — Т. 52. — № 3. — С. 4–8.
3. *Abed Y., Boivin G.* Persistent human Metapneumovirus infection in immunocompromised child // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — P. 854–856.
4. *Albuquerque M.C.M., Pena G., Varella R.B. et al.* Novel respiratory virus infections in Children, Brazil // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 5. — P. 806–808.
5. *Alvarez R., Tripp R.A.* The immune response to human metapneumovirus is associated with Aberrant immunity and impaired virus clearance in BALB/c mice // J. Virol. — 2005. — V. 79. — P. 5971–5978.
6. *Biacchesi S., Skiaodopoulos M.H., Yang L. et al.* Recombinant human metapneumovirus lacking the small hydrophobic SH and/or attachment G glycoprotein: delection of G yields a promising vaccine candidates // J. Virol. — 2004. — V. 78. — P. 12877–12887.
7. *Bouscambert-Duchamp M., Lina B., Trompette A. et al.* Detection of human metapneumovirus RNA sequences in nasopharyngeal aspirates of young French children with acute bronchiolitis by real time reverse transcriptase PCR and phylogenetic analysis // J. Clin. Microbiol. — 2005. — V. 79. — P. 6588–6597.
8. *Englund J.A., Boeckh M., Kuypers J. et al.* Fatal human Metapneumovirus infection in stem-cell transplant recipients // Ann. Intern. Med. — 2006. — V. 144. — P. 344–349.
9. *Hamelin M.E., Abed Y., Boivin G.* Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses // Clin. Infect. Dis. — 2004. — V. 38. — P. 983–990.
10. *Henrickson K.J.* Advances in the laboratory diagnosis of viral respiratory disease // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2004. — V. 23. — Suppl. 1. — P. 6–10.
11. *Kuypers J., Wright N., Corey L. et al.* Detection and quantification of human Metapneumovirus in pediatric specimens by real-time RT-PCR // J. Clin. Virol. — 2005. — V. 33. — P. 290–305.
12. *Ludewick H.P., Abed Y., Van Niekerk N. et al.* Human Metapneumovirus genetic variability, South Africa // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — P. 1074–1078.
13. *Mackay I.M., Jacob K.C., Woolhouse D. et al.* Molecular assay for detection human Metapneumovirus // J. Clin. Microbiol. — 2003. — V. 41. — P. 100–105.
14. *Peiris J.C.M., Wing-Hong T., Kwok-Hung C. et al.* Children with respiratory disease associated with Metapneumovirus in Hong Kong // Emerg. Infect. Dis. — 2003. — V. 9. — № 6. — P. 628–633.
15. *Schildgen O., Geikowski T., Glatzel T. et al.* New variant of the human metapneumovirus associated with in an acute and severe exacerbation of asthma bronchiole // J. Clin. Virol. — 2004. — V. 31. — № 4. — P. 283–288.
16. *Schildgen O., Glatzel T. Geikowski T. et al.* Human metapneumovirus RNA in encephalitis patient // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 3. — P. 467–470.
17. *Sloots T.P., Mackay I.M., Bialasiewicz S. et al.* Human Metapneumovirus, Australia, 2001–2004 // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 8. — P. 1263–1266.
18. *Van den Hoogen B.G., de Jong J.C., Groen J. et al.* A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease // Nat. Med. — 2001. — V. 7. — P. 719–724.

2.3.2.5. Риновирусная инфекция (см. пар. 1.2.2.3.4)

(*Колобухина Л.В., Львов Д.К.*)

Риновирусы (HRV-{A..C} — human rhinoviruses {A..C}), содержащие более сотни серотипов, ранее составляли отдельный род *Rhinovirus*, но в настоящее время принадлежат роду *Enterovirus* сем. *Picornaviridae*.

Этиология. Вирус впервые выделил D.A. Tyrrell в 1960 г. из носовых смывов больных острым насморком, инфекционная природа которого доказана целым рядом исследователей в первой половине XX в.: Kruss (1914), Dochez (1930), C.H. Andrewes (1946) [1].

Эпидемиология. Риновирусы распространены повсеместно, особенно в северных и средних широтах. Подъём заболеваемости отмечается дважды в год: ранней осенью и поздней весной. Источником инфекции является больной человек, основной путь передачи — воздушно-капельный, возможна и непрямая передача инфекции — через предметы обихода. Больной особенно заразен в период максимального проявления катаральных симптомов, когда вирус передаётся наиболее интенсивно. Особенно быстро заболевание распространяется среди детей в организованных и закрытых коллективах.

Патогенез. Входными воротами инфекции является слизистая оболочка полости носа. Патологический процесс ограничивается верхними отделами дыхательных путей. В отличие от других ОРВИ при риновирусной инфекции нет непосредственного повреждающего действия на цилиндрический мерцательный эпителий, в первую очередь страдает плоский эпителий, покрывающий носовые ходы.

К быстрореагирующим на внедрение инфекции механизмам неспецифического иммунитета относят мукоцилиарный клиренс, нейтрофилы и макрофаги, мигрирующие из кровяного русла [14].

Секреторные клетки эпителия продуцируют слизь, им же принадлежит адсорбционная функция. В состав слизи входят факторы неспецифической защиты: муцин, лизоцим, оказывающие бактерицидное действие, лактоферрин, обладающий бактериостатическим свойством, и опсонины, обеспечивающие усиление фагоцитоза.

Макрофаги, содержащиеся в назальном секрете, выделяют противовоспалительные цитокины ИЛ-{1, 6, 8}. Однако главная роль в развитии местного иммунитета принадлежит иммунным механизмам: Т- и В-клеткам. Т-клетки опосредуют цитотоксические и хелперные функции, а В-клетки продуцируют sIgA, которые локализуются под эпителиальной мембраной и представляют собой первую линию защиты организма. sIgA связываются с вирусными или бактериальными патогенами и блокируют возможность их адгезии к клеткам эпителия, предотвращая начало инфекционного процесса. Патогены, нейтрализованные sIgA, легко удаляются за счёт мукоцилиарного клиренса [2, 14].

При развитии инфекционного процесса неспецифическая местная защита снижается: уменьшается мукоцилиарный транспорт, снижается продукция sIgA, т.е. создаются условия, способствующие вирусу противостоять мукоцилиарному клиренсу и активироваться. Нарушается мукорегуляция и состав слизи, что приводит к застою, слабому её отделению и как следствие к скоплению в полостях околоносовых пазух в среднем ухе. В этот период назальный секрет приобретает слизистый или слизисто-гнойный характер. К числу бактериальных патогенов, осложняющих риновирусную инфекцию, относятся *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza*, различные штаммы *Streptococcus pneumonia*, *Klebsella sp.*, *Moraxella sp. Neisseria sp.* [2].

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 1–3 сут, реже — до 6 сут. Заболевание начинается с недомогания и лёгкого познабливания. С первых часов болезни появляется заложенность носа, многократное чиханье и обильное серозное отделяемое, нарушается обоняние и вкус, снижается слух.

Особенностью клинического течения риновирусной инфекции является ринорея и преобладание местных симптомов над общеинфекционными. Общее состояние больного страдает мало. Температура тела, как правило, субфебрильная или остаётся нормальной. Через 2–3 сут ринит достигает максимальных проявлений. При осмотре в области крыльев и преддверья носа определяется мацерация кожи, гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, преимущественно в области задней стенки глотки, инъекция сосудов склер и конъюнктив. Могут увеличиваться нижнечелюстные лимфатические узлы. Продолжительность заболевания редко превышает 7 сут, у части больных клинические симптомы сохраняются до 14 сут. При затяжном рините (более 2 нед.) в результате присоединения бактериальной флоры выделения из носа приобретают слизисто-гнойный характер, что может свидетельствовать о начинающемся остром синусите. Недавно описан-

ный и имеющий глобальное распространение HRV-C вызывает тяжёлые формы болезни [4, 5–7, 11–13, 15, 16], включая пневмонию [18], астму [9], фиброзный цистит [3], летальный исход [10].

Диагностика. Высокочувствительным методом, позволяющим провести быструю детекцию вирусов назальных смывов, является ОТ-ПЦР. Риновирус может быть изолирован в клеточной культуре Vero через 2–7 сут после заражения с последующим определением специфических АТ к выделенному штамму.

Лечение и профилактика. Лечение симптоматическое. Специфическая профилактика не разработана.

Литература

1. *Дрейзин Р.С., Астафьева Н.В.* Острые респираторные заболевания. — М.: Медицина, 1991. — С. 52–67.
2. *Полевщиков А.В., Рязанцев С.В.* Преимущества местной иммунотерапии в лечении и профилактике ринофагингитов // Леч. вр. — 2002. — № 7–8. — С. 68–70.
3. *Almeida M.V., Zerbinati R.M., Tateno A.F. et al.* Rhinovirus C and respiratory exacerbation in children with cystic fibrosis // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 6. — P. 996–999.
4. *Arden K.E., Mackey I.M.* Newly identified human Rhinoviruses: molecular methods heat up the cold viruses // Rev. Med. Virol. — 2010. — V. 20. — P. 156–176.
5. *Brise T., Palacios G., Lipkin W.I. et al.* Prior evidence of putative novel Rhinovirus species, Australia // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 11. — P. 1823–1825.
6. *Briese T., Renwick N., Venter M. et al.* Global distribution of novel Rhinovirus genotype // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 6. — P. 944–947.
7. *Calvo C., Garsia M.L., Pozo F. et al.* Role of Rhinovirus C in apparently life — threatening events in infants, Spain // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V.15. — № 9. — P. 1506–1508.
8. *Hai L.T., Bich V.T.N., Ngai L.K. et al.* Fatal respiratory infections associated with Rhinovirus out break Vietham // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 11. — P. 1886–1888.
9. *Khetsuriani N., Lu X., Teague W.G. et al.* Novel human Rhinoviruses and exacerbation of asthma in children // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 11. — P. 1793–1796.
10. *Kiang D., Yagi S., Kantardjieff K.A. et al.* Molecular characterization of a variant Rhinovirus from an outbreak associated with uncommonly high mortality // J. Clin. Virol. — 2007. — V. 38. — P. 227–237.
11. *Longtin J., Marchand-Austin A., Winter A.-L. et al.* Rhinovirus outbreaks in long-term care facilities, Ontario, Canada // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 9. — P. 1463–1464.
12. *Mackay I.M.* Human Rhinoviruses: the cold wars resume // J. Clin. Virol. — 2008. — V.42. — P. 297–320.
13. *Mc Erlean P., Seackelton L.A., Schiotz P.O.* Distinguishing molecular features and clinical characteristics of a putative new Rhinovirus species, human Rhinovirus C (HRVC) // PloS One. — 2008. — P. iie1847.
14. *Martin L.D., Rochell L.G., Fisher B.M. et al.* Airway epithelium as an effector of inflammation // Europ. Respir. J. — 1997. — V. 10. — P. 2139–2146.
15. *Renwick N., Schweiger B., Kapoor V. et al.* Recently identified Rhinovirus genotypes associated with severe respiratory tract infection in children I Germany // Infect. Dis. — 2007. — V. 196. — P. 1754–1760.
16. *Tapparel C., Junier Th., Gerlach D. et al.* New respiratory Enterovirus and recombinant Rhinoviruses among circulating Picornaviruses // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 5. — P. 719–726.
17. *Wisdom A., Leitch E.C., Gaunt E. et al.* Screening respiratory samples for detection of human Rhinoviruses(HRV1) and enteroviruses: comprehensive VP4-VP2 typing reveals high incidence and genetic diversity of HRV species // J. Clin. Microbiol. — 2009. — V. 47. — P. 3958–3967.
18. *Xiang Z., Gonzalez R., Xie Z. et al.* Human Rhinovirus group C infection in children with lower respiratory tract infection // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V.14. — № 10. — P. 1665–1667.

2.3.2.6. Коронавирусная инфекция. Тяжёлый острый респираторный синдром (см. пар. 1.2.2.2.2)

(*Колобухина Л.В., Львов Д.К.*)

Этиология. Коронавирус человека (*Coronaviridae*, *Coronavirus*) впервые был выделен D. Tyrrell и M. Bynoe в 1965 г. от больных ОРВЗ. В 1967 г. K. McIntosh выделил штаммы коронавирусов в культуре клеток трахеи. Вирусы этого семейства вызывают ряд тяжёлых инфекций животных — синий язык, африканские болезни лошадей, эпизоотическую геморрагическую болезнь оленей, эпидемическую диарею свиней [16, 18]. SARS-CoV является возбудителем ТОРС с высокой летальностью.

На основании генетических и антигенных свойств все известные коронавирусы разделены на 4 рода: Alfa-, Beta-, Gamma- и Deltacoronavirus (см. пар. 1.2.2.2.2). В последние годы изолированы два вируса человека (HCoV-NL63 и HKU1), несколько новых вирусов от летучих мышей [8].

Эпидемиология. Коронавирусная инфекция регистрируется в течение всего года, подъём заболеваемости зимой и ранней весной, когда эпидемическая значимость её колеблется от 15 до 33,7% [4]. Дети болеют в 5–7 раз чаще, чем взрослые. Инфекция распространяется воздушно-капельным, фекально-оральным и контактным путём. Источником инфекции являются больные с клинически выраженной или стёртой формой заболевания [12, 17].

В структуре ОРВИ среди госпитализированных пациентов коронавирусная инфекция в среднем составляет 12,4% (с колебаниями в отдельные годы 6,8–28,6%) [20, 21]. Коронавирусы, как правило, лидируют среди других вирусов в этиологии нозокомиальных инфекций. Иммунитет после перенесенного заболевания непродолжительный и не защищает от реинфекции.

В ноябре 2002 г. в китайской пров. Гуандун впервые было выявлено и описано C. Urbani ранее неизвестное заболевание: тяжёлый острый респираторный синдром — ТОРС (SARS). Весной 2003 г. был установлен этиологический агент — SARS-CoV, относящийся к сем. *Coronaviridae* [9]. Вирус имеет животное происхождение. Была показана возможность источника инфекции от циветт *Paguma larvata*, в частности через плохо обработанное мясо в ресторанах [24].

Со временем стало очевидным ведущее значение в качестве природного резервуара вируса летучих мышей, изолированного в Китае [14], а затем в других странах: Европе [13], Америке [8], Африке [22]. По данным ВОЗ, было зарегистрировано 8098 случаев заболеваемости.

Наиболее широкое распространение ТОРС получил в странах Юго-Восточной Азии (КНР, Гонконг, Тайвань, Сингапур, Вьетнам) и в Северной Америке (США, Канада). Случаи заболевания зарегистрированы в странах Европы (Франция, Германия, Италия, Ирландия, Румыния, Испания, Швейцария, Великобритания), Южной Америки (Бразилия), Азии (Япония, Малайзия, Таиланд) и Южной Африке.

Наибольшее количество заболевших выявлено в КНР, Сингапуре, Канаде. В большинстве случаев ТОРС распространялся из Юго-Восточной Азии по международным транспортным авиалиниям в связи с достаточно коротким инкубационным периодом [2, 9, 19].

Механизм передачи возбудителя воздушно-капельный, не исключается воздушно-пылевой, показано наличие возбудителя не только в слюне, но и в рвотных массах, моче и других продуктах жизнедеятельности. Особой опасности подвергаются медицинские работники, контактирующие с больным в наиболее опасный с точки зрения заражения период. Поэтому быстрое распространение заболевания происходило в основном в госпитальных условиях. При отсутствии достаточных мер контроля и профилактики один больной в среднем заражал 3 контактных лица [15]. В Сингапуре зафиксирована ситуация, когда один больной оказался источником заражения не только медицинских работников, но и контактировавших с ним пациентов и посетителей [20]. По данным разных источников, летальность составляет 4–10%, причём 60% всех летальных исходов приходится на медицинских работников [23].

Патогенез. Возбудитель передаётся аэрозольным, фекально-оральным и контактным путём. Как правило, коронавирусы вызывают поражение верхних дыхательных путей и ЖКТ. Показана нейротропность вируса, имеются сообщения о выделении коронавирусов из мозга больных рассеянным склерозом [11].

При тяжёлой форме коронавирусной инфекции (пневмонии) SARS-CoV развивается диффузное повреждение альвеол. Нарушается целостность их стенок, повышается проницаемость альвеолокапиллярной мембраны, регулирующей водно-электролитный и газовый обмен. Альвеолы содержат лейкоциты, эритроциты, продукты разрушения клеточных элементов, что клинически соответствует развивающемуся отёку лёгких [6, 7]. Характерной особен-

ностью в первые дни развития ОРДС является наличие эозинофильных гиалиновых мембран и повреждение альвеоцитов 1-го типа. Разрушение сурфактанта, выстилающего бронхиолы и альвеолы, приводит к спадению последних, что ещё больше нарушает газообмен. Развивается гипоксия, артериальная гипоксемия, респираторный ацидоз и алкалоз.

Основной патогенетический механизм развития острого повреждения лёгких заключается в пропотевании плазмы и клеток крови в альвеолы и интерстиций лёгких.

Возникающая воспалительная инфильтрация носит мультифокальный характер с тенденцией к слиянию и в последующем приводит к формированию фиброзных рубцов в лёгочной ткани [3]. Установлена корреляция между низкой концентрацией ИЛ-8 и ФНО-α в периферической крови больных и тяжестью заболевания [1].

Клиническая картина. При коронавирусном заболевании, протекающем как ОРВИ, инкубационный период составляет 2–3 сут. Заболевание начинается остро и в большинстве случаев протекает с умеренно выраженной интоксикацией и симптомами поражения верхних отделов респираторного тракта. При этом часто основным симптомом является ринит с обильным серозным отделяемым. Иногда заболевание сопровождается слабостью, недомоганием, больные отмечают першение в горле, сухой кашель. При объективном обследовании отмечается гиперемия и отёк слизистой оболочки носа, гиперемия слизистой оболочки задней стенки глотки.

Температура тела, как правило, нормальная. Продолжительность болезни 5–7 сут. У части больных (9–24%) наблюдаются лихорадка, симптомы интоксикации, кашель сухой или с мокротой, в лёгких при аускультации могут выслушиваться хрипы. В ряде случаев (3–8%) коронавирусная инфекция протекает с поражением нижних дыхательных путей и характеризуется развитием пневмонии, которая наиболее тяжело протекает у детей раннего возраста. Описаны нозокомиальные вспышки коронавирусной инфекции, проявляющиеся синдромом острого гастроэнтерита [4, 26].

ТОРС. Инкубационный период в среднем продолжается 2–7 сут, в ряде случаев составляет 10 сут. Начало болезни острое, озноб (97%), температура тела повышается до 38–39 °С (100%). В первые дни преобладают симптомы интоксикации: головная боль (84%), головокружение (61%), слабость (100%), боль в мышцах (81%). Катаральные симптомы в начальном периоде выражены умеренно: может наблюдаться лёгкий кашель (39%), боль в горле (23%) и ринит (23%) [23]. После 3–7 сут болезни развивается респираторная фаза с выраженными признаками поражения нижних дыхательных путей: усиливается кашель, появляется одышка, чувство нехватки воздуха. При осмотре больных в нижнебоковых и задних отделах грудной клетки определяется притупление перкуторного звука, при аускультации на фоне ослабленного дыхания выслушиваются влажные мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы, тахикардия. Нарастает гипоксия и гипоксемия. При рентгенологическом исследовании в лёгких выявляются мультифокальные инфильтраты с тенденцией к слиянию.

У некоторых больных помимо респираторного синдрома наблюдаются признаки поражения ЖКТ: тошнота, повторная рвота, диарея, которая отмечается, по данным различных исследований, до 30% случаев [23]. У подавляющего большинства больных (80–90%) заболевание заканчивается выздоровлением.

При прогрессировании болезни у части больных (10–20%) отмечается синдром ОПЛ или ОРДС, который чаще всего диагностируется на 3–5-е сутки пневмонии, однако есть данные о его развитии в первые 2 сут болезни. У больного усиливается сухой кашель, одышка, выявляются тахипноэ и тахикардия. Как правило, температурные значения в этот период очень высокие, артериальное давление снижается. Повышение $PaCO_2$ вызывает угнетение дыхания, алкалоз сменяется ацидозом, нарастает отёк лёгких, экссудат заполняет интерстициальные пространства, развивается острая дыхательная недостаточность (ОДН).

Рентгенологически в лёгких определяются одно- и двусторонние плотные инфильтраты. Вирусиндуцированные изменения в нижних

дыхательных путях, активация бактериальной флоры вызывают двусторонние сливные долевые пневмонии. В участках некротических изменений в последующем разрастается соединительная ткань, образуются фиброзные рубцы (10%) [23].

В периферической крови уже в начале болезни отмечается лимфопения, при развёрнутом респираторном синдроме наблюдается лейкопения ($2{,}6 \cdot 10^9$/л), тромбоцитопения ($50–150 \cdot 10^3$). Повышение активности креатинкиназы, печёночных ферментов (АСТ и АЛТ), СРБ отмечаются у подавляющего числа больных пневмонией. Мультивариантный анализ клинических данных свидетельствует, что тяжёлые сопутствующие заболевания и высокий уровень СРБ в начале болезни являются плохим прогностическим признаком. Летальность, по данным различных исследований, колеблется от 4 до 19,7%, а в группе больных, находящихся на ИВЛ, она составила 57,7% [23]. Из осложнений отмечается периферическая полинейропатия, острая почечная недостаточность (ОПН), бактериальная и грибковая суперинфекция. Сопутствующие заболевания и пожилой возраст повышают риск тяжёлого течения болезни с неблагоприятным исходом.

Диагностика. Лабораторная диагностика коронавирусной инфекции включает детекцию вгРНК методом ОТ-ПЦР в биологическом материале (кровь, моча, назальный секрет). Этот метод особенно важен для ранней диагностики ТОРС. Для изоляции вируса используются клеточные культуры, например Vero. Тестирование АТ проводится с помощью ИФА, РСК и РНГА, позволяющих определить диагностические титры АТ уже на 5-е сутки после инфицирования (РНГА).

Лечение и профилактика. В настоящее время нет достоверных данных о клинической эффективности противовирусных препаратов при лечении ТОРС из-за отсутствия контролируемых исследований. Однако экстраординарность эпидемической ситуации по ТОРС обусловила поиск возможностей противовирусной терапии. Были протестированы *in vitro* 19 антивирусных препаратов: 7 на основе ИФН, 5 аналогов нуклеозида, 3 ингибитора протеаз, 2 ингибитора полимеразы и 2 ингибитора NA. При этом 100% подавление ЦПД было достигнуто при использовании 5000 МЕ/мл бетаферона, алферона и веллферона. Рибавирин имеет ингибирующую активность, но только при высоких концентрациях (0,5–5,0 мг/мл), оказывая цитотоксическое действие на клеточную культуру [21]. Предполагается, что лечение ИФН (Wellferon, Multiferon, Betaferon и Alferon) в дозах, используемых для лечения гепатита С, может быть эффективным. Рибавирин применяется по 8–12 мг/мл каждые 8 ч в течение 7–10 сут при тяжёлых формах болезни. Проведённые экспериментальные исследования (*in vitro*) арбидола в сравнении с рибавирином свидетельствуют о сопоставимой активности препаратов в подавлении репродукции вируса ТОРС [5].

Проводится дезинтоксикационная терапия (гемодез, реопиглюкин и т.п.). Объём вводимой жидкости не превышает 400–800 мл/сут.

Наряду с инфузионной терапией необходимо назначение диуретиков из-за угрозы отёка лёгких. Показано введение донорского иммуноглобулина, содержащего АТ к коронавирусам в высоком титре.

При ОРДС основой патогенетической терапии являются препараты сурфактанта, восстанавливающие поверхностное натяжение в альвеолах. Сурфактант назначается эндотрахеально (150–200 мл). Показано введение глюкокортикоидов (преднизолон, гидрокортизон), в тяжёлых случаях рекомендуется внутривенное введение метилпреднизолона. Для респираторной поддержки показана интубация трахеи и ИВЛ с использованием малых дыхательных объёмов (VT = 6 мл/кг) [7].

Антибиотики широкого спектра действия назначают при риске активации собственной бактериальной флоры больного.

Профилактика. В настоящее время вакцинопрофилактика при коронавирусной инфекции (в том числе ТОРС) не разработана.

Литература

1. *Ершов Ф.И., Киселёв О.И.* Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). — М., 2005. — 356 с.

2. *Нетёсов С.В., Блинов В.М., Иванькина Т.Ю. и др.* Тяжёлый острый респираторный синдром (ТОРС), вызываемый коронавирусом // Фармакотерапия. — 2003. — № 1. — С. 30–36.
3. *Покровский В.В., Малеев В.В., Киселёв О.И. и др.* Коронавирус SARS-CoV — возбудитель атипичной пневмонии: Рекомендации ВОЗ и CDC. — М.; СПб., 2003. — 35 с.
4. *Румель Н.Б., Мурадян А.Я., Осидак Л.В. и др.* Сероэпидемиологическое изучение коронавирусной инфекции у детей и взрослых Санкт-Петербурга // Журн. микробиол. — 2004. — № 4. — С. 26–31.
5. *Хамитов Р.А., Логинова С.Я., Щукина В.Н. и др.* Противовирусная активность арбидола и его производных в отношении возбудителя тяжёлого острого респираторного синдрома в культурах клеток // Вопр. вирус. — 2008. — № 53(4). — С. 9–13.
6. *Чучалин А.Г.* Синдром острого повреждения лёгких // РМЖ. — 2006. — Т. 14. — № 22. — С. 15–82.
7. *Чучалин А.Г., Синельников А.И., Черняховская Н.Е.* Пневмония. — М., 2002. — С. 156–166.
8. *Annan A., Baldwin H.J., Corman V.M. et al.* Human Betacoronavirus zc EMC/2012 — related viruses in bats, Ghana and Europe // Emerg. Infect. Dis. — 2013. — V. 19. — № 3. — P. 456–470.
9. *Coronavirus* never before seen in humans is the cause SARS // www.who.int/mediacentre/releas/ 2003/ pr31/en/print.html.
10. *Domingues S.R., O'Shea T.J., Oko L.M. et al.* Detection of group I Coronaviruses in bats in North. America // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — P. 1295–1300.
11. *Fleming J.O., Trousdale M.D.* Pathogenicity of antigenic variants of murine coronavirus JNM selected with monoclonal antibodies // J. Virol. — 1986. — V. 58. — № 3. — P. 869–875.
12. *Gagneur A., Vallet S., Talbot P.J. et al.* Out breaks of human Coronavirus in a pediatric and neonatal intensive care unit // Emerg. J. Pediatr. — 2008. — V. 167. — P. 1427–1434.
13. *Gloza-Rausch F., Ipsen A., Soebens A. et al.* Detection and prevalence patterns of group I Coronaviruses in bats northern Germany // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — P. 626–631.
14. *Lau S.K., Woo P. C., Li K.S. et al.* Severe acute respiratory syndrome Coronavirus — like virus in Chinese horseshoe bats // Proc. Nofl. Acad. Sci., Isa. — 2005. — V. 102. — P. 14040–14045.
15. *Lipsitch M., Cohen T., Cooper B. et al.* Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome // Science. — 2003. — V. 300. — P. 1966–1970.
16. *Madani H., Casal J., Alba A. et al.* Animal diseases caused by Orbiviruses, Algeria // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 12. — P. 2325–2327.
17. *Principi N., Bosis S., Esposito S.* Effects of Coronavirus infections in children // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 2. — P. 183–188.
18. *Puranaveja S., Poolperm P., Lertwatcharasarakul P. et al.* Chinas-like state of porcine epidemic diarrhea virus, Thailand // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 7. — P. 1112–1115.
19. *Riley S., Fraser C., Donnelly C.A. et al.* Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in Hong Kong: impact of public heath interventions // Science. — 2003. — V. 300. — P. 1961–1966.
20. *Smuts H., Workman L., Zar H.J. et al.* Role of human Metapneumovirus, human Coronavirus NL63 and human Bocavirus in infants and young children with acute wheezing // J. Med. Viral. — 2008. — V. 80. — P. 906–912.
21. *Talbot H.K., Crowe J.E., Edwards K.M. et al.* Coronavirus infection and hospitalizations for acute respiratory illness on young children // J. Med. Virol. — 2009. — V. 81. — P. 853–856.
22. *Tan E.L., Ooi E.E., Lin C.Y. et al.* Inhibition of SARS coronavirus infection in vitro with clinically approved antiviral drugs // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — V. 10. — № 4. — P. 581–586.
23. *Tong S., Conrardy Ch., Ruone S. et al.* Detection of novel SARS-like and other Cardioviruses in bate from Kenya // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 3. — P. 482–489.
24. *Wang J.T., Sheng W.H., Fang C.T. et al.* Clinical manifestations, laboratory findings, and treatment outcomes of SARS patients // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — V. 10. — № 5. — P. 818–824.
25. *Wang M., Yan M., Xu H. et al.* SARS-CoV infection a restaurant from Palm Civet // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 11–12. — P. 1860–1865.
26. *Wu P.S., Chang L.Y., Berkhout B. et al.* Clinical manifestation of human Coronavirus NL63 infection in children in Taiwan // Eur. J. Pediatr. — 2008. — V. 167. — P. 75–80.

2.3.2.7. Аденовирусная инфекция (см. пар. 1.2.1.3.1)

(*Колобухина Л.В., Львов Д.К.*)

Возбудители относятся к сем. *Adenoviridae* роду *Mastadenovirus*, куда входят 59 серотипов 7 аденовирусов человека (HAdV — human adenovirus): HAdV-A {12, 18, 31}; HAdV-B {3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50}; HAdV-C {1, 2, 5, 6, 31}; HAdV-D {8–10, 13, 15, 17, 19, 20, 22–30, 32, 33, 36–39, 42–49, 51, 53, 54}; HAdV-E {4, 22–25}; HAdV-F {40, 41}; HAdV-G 52. Мастаденовирусы также поражают обезьян, КРС, лошадей,

овец, коз, свиней, собак, морских свинок, мышей, землероек, белок, летучих мышей (см. пар. 1.2.1.3.1) [4, 9, 20].

Этиология. В 1953 г. W.P. Rowe, R.J. Huebner и L. Gilmore выделили серию штаммов вируса из ткани аденоидов и миндалин здоровых детей. M.R. Hilleman, J.H. Werner, изучая этиологию вспышки острого заболевания дыхательных путей в 1952–1953 гг., изолировали на культуре клеток HeLa целый ряд вирусов, которые были сходны друг с другом по антигенным свойствам и нейтрализовались сыворотками реконвалесцентов. В 1954 г. F.A. Neva и I.F. Enders выделили вирус из кишечника ребёнка. Дальнейшие исследования показали, что все вирусы были сходны по биологическим и антигенным свойствам штаммам, полученным W.P. Rowe, R.J. Huebner и L. Gilmore. Все штаммы были объединены в группу аденофарингеальных-конъюнктивальных вирусов (APC — adenoidpharyngeal-conjunctiva), а в дальнейшем названы аденовирусами [4, 9].

Аденовирусы, выделенные от человека, играют в инфекционной патологии неодинаковую роль. HAdV-B {3, 7, 14, 21, 34, 35}, HAdV-{2, 1} и Had-E 4 вызывают острую инфекцию респираторного тракта и глаз (бронхит, пневмония, конъюнктивит). HAdV-D8 связан с поражением роговицы — эпидемическим кератоконъюнктивитом. HADV-C {1, 2, 5, 6}, вызывая острое заболевание, имеют склонность к персистенции в лимфоидной ткани миндалин глоточного кольца, а также в лимфоидных образованиях кишечника. В развитии тяжёлых пневмоний, бронхитов и бронхиолитов установлена роль HAdV31-A {12, 18, 31}, HAdV-B {7, 11, 21, 34, 35} и HAdV-C {1, 2, 5} у пациентов с хроническими заболеваниями и иммунодефицитным состоянием, в том числе и ВИЧ-инфицированных. Кроме того, у последних обнаруживают HAdV-D {8, 22, 29, 30, 37, 43–47) [10]. HAdV-14, известный в США и Ирландии, вызвал вспышку заболевания с тяжёлым течением в Канаде [8].

Эпидемиология. Аденовирусные заболевания распространены повсеместно, регистрируются в течение всего года с сезонным подъёмом в зимне-весенний период. Известны крупные вспышки фарингоконъюнктивальной лихорадки в летнее время при передаче инфекции через воду. Болеют преимущественно дети и лица молодого возраста, особенно военнослужащие. Наблюдаются спорадические случаи, нозокомиальные и локальные вспышки пневмоний, нередко с летальным исходом, в закрытых коллективах детей и взрослых.

Источником инфекции является больной человек. Механизм заражения — воздушно-капельный, контактный и алиментарный. Передача аденовирусов между детьми в детских коллективах и семейных очагах происходит главным образом фекально-оральным путём, при передаче же вируса в случае ОРВИ среди военнослужащих основным является респираторный путь.

Для аденовирусной инфекции характерны медленное развитие эпидемического процесса и высокий процент латентных форм, что определяется серотипом вируса. Эпидемические серотипы HAdV-B, латентные — HAdV-C. В детских коллективах, где восприимчивость к инфекции наиболее высокая, чаще наблюдаются вспышки фарингоконъюнктивальной лихорадки HAdV-{3, 7, 14}, у детей младшего возраста — острый фарингит (HAdV-B {3, 7}, HAdV-C {1, 2, 5, 6}). Среди новобранцев нередки вспышки ринофарингитов, вызванных HAdV-B {3, 7, 14, 21} и HAdV-E 4, и кератоконъюнктивита, связанного с HAdV-B 11 и HAdV-D {8, 19}. В США выявлены вспышки острого респираторного заболевания среди новобранцев с высокой летальностью, вызываемые серотипом HAdV-B 14p1 [5, 12, 17, 19]; разработана вакцина, прошедшая испытание в условиях контролируемого эпидемиологического опыта [18]. Коклюшеподобный синдром у детей раннего возраста вызывает HAdV-C 5, острый геморрагический синдром — HAdV-B 11. Латентные вирусы выделяют, как правило, от больных острым и хроническим тонзиллитом. Многие аденовирусы вызывают гастроэнтерит [3, 11]. Описана системная инфекция с вовлечением ЦНС, вызванная энтеротропным HAdV-F40 [13]. Описан случай аденовирусного миокардита с летальным исходом [22].

Патогенез. Аденовирусы обладают эпителиотропностью, что проявляется изменениями

эпителиальных клеток на всей протяжённости респираторного тракта — от слизистой оболочки носа до альвеол. Характерен экссудативный тип поражения. Виремия служит важным звеном в развитии заболевания, вирус можно выделить из крови на 8-е сутки болезни при острой инфекции и на 21–35-е сутки — при латентной [3].

В результате ЦПД в эпителиальных клетках развиваются дегенеративные процессы: клетки округляются, отмечается пикноз и рексис ядра с образованием внутриядерных включений; в тяжёлых случаях наблюдается некроз эпителия. Скорость прогрессирования изменений в клетках пропорциональна длительности инкубационного периода.

Отличительная особенность патологического процесса при аденовирусной инфекции — его «ползучий» характер. В начале болезни поражается слизистая оболочка носа, задней стенки глотки и миндалин. Вследствие выраженного экссудативного компонента резко выражен отёк слизистых оболочек и лимфоидной ткани (миндалин, регионарных лимфатических узлов). В ряде случаев в области миндалин и задней стенки глотки появляется выпот с нежными фибринозными наложениями. Бронхогенным путём вирус проникает в нижние отделы респираторного тракта. У детей раннего возраста существует высокий риск развития тяжёлой пневмонии. В клетках цилиндрического эпителия, подслизистой основе трахеи, бронхов, в альвеолярных и мононуклеарных клетках развиваются процессы дегенерации, некроза, вызывающие гибель клеток. При этом отягощающую роль играет активация бактериальной флоры [2, 3].

По лимфатическим путям аденовирусы проникают в регионарные лимфатические узлы, вызывая гиперплазию бронхопульмональных и мезентериальных лимфоузлов. Особенностью аденовирусной инфекции является способность вируса размножаться в кишечнике, куда возбудитель попадает с заглатываемой слизью, у детей развиваются мезаденит.

Аденовирус выделен из СМЖ у детей с менингоэнцефалитом [13], а HAdV-B 7 — из мозга ребёнка, погибшего от пневмонии [21].

Аденовирусы занимают особое место среди других респираторных вирусов в связи с присущей им способностью к персистенции.

Клиническая картина. Инкубационный период в среднем составляет 6 сут, при фарингоконъюнктивальной лихорадке, как правило, бывает 2–3 сут и может продолжаться 3–22 сут (в среднем 9 сут) при эпидемическом кератоконъюнктивите.

Основными клиническими формами аденовирусного заболевания являются ринофаринготонзиллит, фарингоконъюнктивальная лихорадка, вирусная пневмония, эпидемический кератоконъюнктивит [2].

К особенностям течения болезни относится последовательное появление клинических симптомов в процессе заболевания.

Наиболее часто субфебрильная температура сочетается с фарингитом, трахеитом, бронхитом. Из-за гипертрофии лимфоидной ткани в глотке и отёка продолжительного по времени у детей возможны обструкция евстахиевой трубы и воспаление среднего уха.

У взрослых назофарингит сочетается с охриплостью голоса и сухим кашлем. Как правило, увеличиваются шейные лимфатические узлы (заднешейные, подчелюстные).

Фарингоконъюнктивальная лихорадка характеризуется триадой симптомов (лихорадка, конъюнктивит и фарингит) и этиологически связана в основном с HAdV-{3, 7} и HAdV-E 4. Однако типичная триада наблюдается не всегда, чаще отмечаются первые два симптома. Конъюнктивит во всех случаях начинается как односторонний, в дальнейшем, особенно у взрослых, может возникнуть и с другой стороны. Процесс может быть катаральным, фолликулярным и пленчатым.

Начало болезни внезапное, у некоторых больных температура тела повышается до 39–40 °С, в других случаях температура может быть невысокой или оставаться нормальной. В целом заболевание протекает доброкачественно, лихорадочный период в среднем длится 5–6 сут.

С первого дня болезни пациенты отмечают ощущение «песка» в глазах, слезотечение, определяется сужение глазной щели, инъекция сосудов склер, гиперемия конъюнктивы, в ряде

случаев — кровоизлияние на слизистой оболочке. Характерны зернистость конъюнктивы за счёт увеличения фолликулов в подслизистой лимфоидной ткани, а также симптомы фарингита: боль в горле, инъекция сосудов на слизистой оболочке задней стенки глотки, гиперплазия лимфоидных образований (гранулёзный, боковой фарингит), увеличение регионарных лимфатических узлов. Симптомы токсикоза выражены слабо даже при наличии высокой лихорадки. Сочетание фарингоконъюнктивальной лихорадки и пневмонии у детей раннего возраста характеризуется тяжёлым течением.

При любой форме аденовирусной инфекции развивается поражение носоглотки: слизистая оболочка носовых ходов набухшая, отёчна особенно в области нижних носовых раковин. Длительность ринита 1–4 нед., отделяемое серозное и слизисто-серозное.

Острые тонзиллиты при аденовирусном заболевании у большинства больных возникают с первых дней болезни, причём лакунарная или фолликулярная ангина могут протекать в сочетании с респираторным синдромом либо быть единственным проявлением обострения хронической аденовирусной инфекции [1].

Один из основных симптомов болезни — кашель, как правило, влажный. Бронхиты развиваются преимущественно у детей младшего возраста и часто усугубляются присоединением вторичной бактериальной флоры.

При рентгенологическом исследовании лёгких отчётливо видны расширенные корни, перибронхиальные и интерстициальные изменения, усиление бронхососудистого рисунка, очаги пневмонической инфильтрации, иногда с тенденцией к слиянию.

В случае развития пневмонии состояние больных ухудшается, нарастает интоксикация, одышка, усиливается кашель. В лёгких перкуторный звук коробочный вследствие развития эмфиземы, при аускультации выслушиваются сухие и разнокалиберные влажные хрипы.

Пневмонии чаще наблюдаются у детей, наиболее тяжело болеют дети раннего возраста.

В целом аденовирусному заболеванию свойственно длительное волнообразное течение. Осложнения: синусит, отит, миокардит.

Диагностика. Лабораторная диагностика основывается на выявлении вирусного антигена с помощью МФА, изоляции вирусов из носоглоточных смывов на культуре Нер- и HeLa-перевиваемых линий клеток опухоли матки с последующим подтверждением с помощью РСК и РН. Оценку динамики специфических АТ в парных сыворотках крови, взятых в ранний период заболевания и через 2–3 нед., проводят в РСК.

Лечение. Ганцикловир, рибавирин и цидофир эффективны в отношении аденовирусов *in vitro* [6, 7]. Ганцикловир может быть использован лишь при тяжёлой форме болезни, принимая во внимание его серьёзную нефротоксичность [7, 16]. Изучается возможность применения рибавирина в качестве монотерапии или в сочетании с иммунными препаратами [15].

Литература

1. *Грушинская И.А., Крылов В.Ф., Елисеева И.Я. и др.* Некоторые клинические варианты ангин при острых респираторных вирусных заболеваниях у взрослых // Вестн. оториноларингол. — 1983. — № 5. — С. 43–48.
2. *Колобухина Л.В.* Вирусные инфекции дыхательных путей // РМЖ. — 2000. — Т. 8. — № 13–14. — С. 559–564.
3. *Benko M.* Adenoviruses. Pathogenesis // In: Encyclopedia of Virology / Eds. B.W.J. Mahy, M.H.V. van Regenmortel. — 3rd ed. — Oxford: Elsevier, 2008. — V. 1. — P. 24–29.
4. *Benko M., Harrach B., Both G.W. et al.* Family Adenoviridae // In: Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / Eds. C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff et al. — Elsevier Academic Press, 2005. — P. 213–228.
5. *Carr M.J., Kajon A.E., Lu X. et al.* Deaths associated with human Adenovirus — 14p1 infections, Europe, 2009–2010 // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 8. — P. 1402–1408.
6. *De Oliveira C.B., Stevenson D., La Bree L. et al.* Evolution of cidofirm (HPMPC, GS-504) against adenovirus type 5 infection in vitro in a New Zealand rabbit ocular model // Antiviral Res. — 1996. — V. 31. — P. 165–172.
7. *Duggan J.M., Farrehi J., Duderstadt S. et al.* Treatment with ganciclovir of adenovirus pneumonia in cardiac transplant patient // Amer. J. Med. — 1997. — V. 103. — №. 5. — P. 439–440.
8. *Girocard G., Garcean R., Thibault L. et al.* Adenovirus serotype 14 infection, New Brunswick, Canada,

2011 // Emerg. Infect. Dis. — 2013. — V. 19. — № 1. — P. 119–122.
9. *Harrach B.* Adenoviruses. General features // In: Encyclopedia of Virology / Eds. B.W.J. Mahy, M.H.V. van Regenmortel. — 3rd ed. — Oxford: Elsevier, 2008. — V. 1. — P. 1–9.
10. *Hierhoizer J.C.* Adenoviruses in the immunocompromised host // Clin. Microbiol. Rev. — 1992. — V. 5. — P. 262–274.
11. *Jones M.S., Harrach B., Ganac R.D. et al.* New Adenovirus species found in a patient presenting with gastroenteritis // J. Virol. — 2007. — V. 81. — P. 5978–5984.
12. *Kajon A.E., Lu X., Erdman D.D. et al.* Molecular epidemiology and brief history of emerging Adenovirus 14-associated respiratory disease in the United States // J. Infect. Dis. — 2010. — V. 202. — P. 93–103.
13. *Khetsuriani M., Tong X. et al.* Systemic infection with enteric Adenovirus in immunocompetent child with Haemophilus influenza disease // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 2. — P. 355–357.
14. *Kelsey D.S.* Adenovirus meningoencephalitis // Pediatric. — 1978. — V. 6. — P. 291–293.
15. *La Rosa A.M., Champlin R.E., Mirza N.B. et al.* Adenovirus infection in adult recipients of blood and marrow transplantants // Clin. Infect. Dis. — 2001. — V. 32. — P. 871–875.
16. *Legrand F., Berrebi D., Houhou N. et al.* Early diagnosis of adenovirus infection and treatment with cidovir after bone marrow transplantation in children // Bone Marrow Transpl. — 2001. — V. 27. — P. 621–626.
17. *Louie J.K., Kajon A.E., Holodniy M. et al.* Severe pneumonia due to Adenovirus serotype 14: a new respiratory threat? // Clin. Infect. Dis. — 2008. — V. 46. — P. 421–425.
18. *Lyons A., Longfield J., Kuschner R. et al.* A double-blind, placebo-controlled study of the safety and immunogeniety of live oral type 4 and type 7 Adenovirus vaccines in adults // Vaccine. — 2008. — № 6. — P. 2890–2898.
19. *Metzgar D., Osana M., Kajon A.E. et al.* Abrupt emergence of diverse species B Adenoviruses of US military Recruit training centers // J. Infect. Dis. — 2007. — V. 196. — P. 1465–1473.
20. *Roy S., Vanderberghe L.H., Kryazhimskiy S. et al.* Isolation and characterization of Adenoviruses persistently shed from the gastrointestinal tract of non-human primates // PLoS Pathog. — 2009. — V. 5. — P. e1000503.
21. *Simila S., Ylikorkala O., Wasz-Hockert O.* Type 7 adenovirus pneumonia // J. Pediatr. 1971. — V. 79. — P. 605–611.
22. *Treacy A., Carr M.J., Dunford L. et al.* First report sudden death due to myocarditis caused by Adenovirus serotype 3 // J. Clin. Microbiol. — 2010. — V. 48. — P. 642–645.

2.3.2.8. Бокавирусная инфекция (см. пар. 1.2.1.3.9) (*Львов Д.К.*)

Бокавирус человека (HBoV — human bocavirus) впервые был обнаружен методом ПЦР в клинических образцах у новорождённых и детей с заболеваниями дыхательных путей в Швеции [3].

Возбудитель — ДНК-содержащий вирус, относящийся к роду *Bocavirus* подсем. *Parvovirinae* сем. *Parvoviridae*.

До недавнего времени единственным вирусом этого семейства, патогенным для человека, являлся вирус B19, вызывающий инфекционную эритему (пятая болезнь — экзантематозная болезнь у детей), артропатию и хроническую гемолитическую анемию [7]. Сегодня известны четыре бокавируса человека (HBoV {1..4}) [4, 8, 9]. Выявлена связь бокавирусов с гастроэнтеритами [10, 13].

HBoV выявлен у 1,5% детей с ОРВИ при исследовании 1209 проб биологического материала в Канаде [5]. Основные симптомы заболевания — кашель (78%), лихорадка (67%) и боль в горле (44%), отмечается также головная боль (22%), тошнота (17%), миалгия (11%). Среди заболевших 89% составили дети до 5 лет, 50% из них были госпитализированы в связи с поражением нижних отделов дыхательных путей (пневмония, бронхиолит) [5, 10]. HBoV выделен из бронхиального лаважа у 28-летней больной с тяжёлой пневмонией [8]. Среди детей в возрасте от 1 мес. до 15 лет, госпитализированных в стационары Москвы, бокавирусная инфекция выявлена в 14,0%, из них в сочетании с другими возбудителями ОРВИ — в 10,1% [1, 2]. Чаще всего HBoV-инфекция диагностировалась у детей с обструктивными менинготрахеитами, нередко при бронхитах и пневмонии [1, 2].

О выявлении бокавирусной инфекции у больных ОРВИ сообщали из Франции [10], Австралии [15], Японии [18]. Сейчас уже очевидно, что вирусы циркулируют повсеместно и способны кроме респираторного симптома вызывать и системные заболевания, о чём свидетельствует детекция вгДНК в крови, кале, моче, жидкости из среднего уха. По данным

исследований, проведённых во Франции, значимой разницы в частоте заболеваний в возрастных группах от 10 мес. до 60 лет не наблюдалось [10].

Литература

1. *Козулина И.С., Самсыгина Г.А., Исаева Е.И. и др.* Бокавирусы в этиологии респираторных заболеваний у детей раннего и дошкольного возраста // Дет. инф. — 2009. — Т. 8. — № 3. — С. 13–16.
2. *Козулина И.С., Самсыгина Г.А., Исаева Е.И. и др.* Бокавирус — новый инфекционный агент в этиологии острых респираторных заболеваний в детском возрасте // Педиатрия. — 2009. — Т. 88. — № 6. — С. 51–54.
3. *Allander T., Taani M.T., Bjerkner A. et al.* Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2005. — V. 102. — P. 12891–12896.
4. *Arthur J.L., Higgins G.D., Davidson G.P. et al.* A novel bocavirus associated with acute gastroenteritis in Australian children // PloS Pathog. — 2009. — № 5. — P. e1000391.
5. *Bastien N., Brandt K.L., Dust K. et al.* Human Bocavirus infection, Canada // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 5. — P. 848–850.
6. *Blessing K., Neske F., Hetel F. et al.* Prolonged detection of human Bocavirus DNA in nasopharyngeal aspirates of human bocavirus DNA in nasopharyngeal aspirates of children with respiratory tract disease // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2009. — V. 28. — P. 1018–1019.
7. *Bloom M.T., Yong N.S.* Parvoviruses // In: Fields Virology / Eds. D.M. Knipes, P.M. Howlly. — Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001. — P. 2361–2380.
8. *Capfer B., Vehreschild I., Corsely O. et al.* Severe pneumonia and human Bocavirus in adult // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12 — № 10. — P. 1614–1616.
9. *Chow B.D., Ou Z., Esper F.P.* Newly recognized bocaviruses (HBoV1, HBoV2) in children and adults with gastrointestinal illness in the United States // J. Clin. Virol. — 2010. — V. 47. — P. 143–147.
10. *Foulongne V., Oleinic Y., Perez V. et al.* Human Bocavirus in French children // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 15. — № 8. — P. 1251–1253.
11. *Guo L., Gonzalez R., Xie Zh. et al.* Bocavirus in children with respiratory tract infection // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 9. — P. 1775–1777.
12. *Kantola K., Hedman L., Arthur J. et al.* Seroepidemiology of human Bocaviruses 1–4 // J. Infect. Dis. — 2011. — V. 204. — P. 1403–1412.
13. *Kapoor A., Simmonds P., Slikas E. et al.* Human bocaviruses are highly diverse dispersed recombinant PH prone and prevalent in enteric infection // J. Infect. Dis. — 2010. — V. 201. — P. 1633–1643.
14. *Karalar L., Lindner J., Schimanski S. et al.* Prevalence and clinical aspects of human Bocavirus infection in children // Clin Microbiol. Infect. — 2010. — V. 16. — P. 633–639.
15. *Ma X., Endo R., Ishiguro N. et al.* Detection of human Bocavirus in Japanese children with lower respiratory tract infections // J. Clin. Microbiol. — 2006. — V. 44. — P. 1132–1134.
16. *Martin E.T., Faizchak M.P., Kunpers J. et al.* Frequent and prolonged shedding of Bocavirus in young children attending daycare // J. Infect. Dis. — 2010. — V. 201. — P. 1625–1632.
17. *Meriluoto M., Hedman L., Tanner L. et al.* Association of human Bocavirus 1 infection with respiratory disease in childhood fellow-up study. Finland // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — P. 264–271.
18. *Sloots T.P., McErlean P., Speicher D.J. et al.* Evidence of human coronavirus HCV1 and Human bocavirus in Australian children // J. Clin. Virol. — 2005. — V. 35. — P. 99–102.

2.3.2.9. Энтеровирусная респираторная инфекция (см. пар. 1.2.2.3.4) (*Львов Д.К.*)

Вирусы рода *Enterovirus* сем. *Picornaviridae* — подобно риновирусам — обладают тропизмом к клеткам верхнего и нижнего отделов респираторного тракта. Энтеровирусы EV-68; Коксакивирусы {A9, A21, B2, B4}; ECHO-{9, 11} неоднократно выделены от больных бронхитом, бронхиолитом, пневмонией [1, 4, 8].

По данным обследования в 2008 г. детей с респираторным синдромом во Франции, энтеровирусная этиология выявлена в 31%, а при патологии нижних отделов респираторного тракта — в 54% [3]. В Швейцарии показана роль нового энтеровируса EV-104 в возникновении ОРВИ и острого воспаления среднего уха [13]. EV-104 относится к HEV-C и наиболее близок к вирусам Коксаки {A1, A19, A22} [2, 10]. Для индикации возбудителя используется ОТ-ПЦР в реальном времени [4, 9, 14].

Энтеровирус 68, представляющий собой серотип HEV-D, служит причиной тяжёлых форм респираторного синдрома, впервые изолирован от детей с бронхиолитом и пневмонией в 1962 г. в Калифорнии (США) [11, 12]. Наиболее распространён среди детей 1–4 лет,

но до 25% случаев встречается среди взрослых [6, 7]. Эпидемиология этих возбудителей и клиника вызываемых ими заболеваний нуждаются в дальнейшем изучении.

Литература

1. *Andreoletti H.L., Lesay M., Dewilde A. et al.* Differential detection of Rhinoviruses and Enteroviruses RNA sequences associated with classical immunofluorescence assay detection of respiratory virus antigens in nasopharyngeal swabs from infants with bronchiolitis // J. Med. Virol. — 2000. — V. 61. — P. 341–346.
2. *Brown B., Oberste M.S., Maher K. et al.* Complete genomic sequencing shows that Polioviruses and members of human Enterovirus species C are closely related in the noncapsid coding region // J. Virol. — 2003. — V. 77. — P. 8973–8984.
3. *Jacques J., Moret H., Minette D. et al.* Epidemiological, molecular and clinical features of enterovirus respiratory infection in French children between 1999 and 2005 // J. Clin. Microbiol. — 2008. — V. 46. — P. 206–213.
4. *Jartti T., Lehtinen P. , Vuorinen T. et al.* Respiratory Picornavirus and Respiratory syncytial virus as causative agents of acute respiratory wheezing in children // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — V. 10. — P. 1095–1101.
5. *Imamura T., Fuji N., Suzuki A. et al.* Enterovirus 68 among children with severe acute respiratory infection, the Philippines // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 8. — P. 1430–1435.
6. *Kaida A., Kubo H., Seciguchi J.-I. et al.* Enterovirus 68 in children with acute respiratory tract Infections, Osaka, Japan // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 8. — P. 1494–1497.
7. *Khetsuriani N., Lamonte-Fowlkes A., Oberst S. et al.* Enterovirus surveillance — United States, 1970–2005 // MMWR Surveil. Summ. — 2006. — V. 55. — P. 1–20.
8. *Oberste M., Maher K., Schnurr D. et al.* Enterovirus 68 is associated with respiratory illness and shares biological features with both the Enteroviruses and the Rhinoviruses // J. Clin. Virol. — 2004. — V. 85. — P. 2517–2584.
9. *Pirrula A., Rovida F., Campanini G. et al.* Clinical severity and molecular typing of human Rhinovirus C strains during a fall outbreak affecting hospitalized patients // J. Clin. Virol. — 2009. — V. 45. — P. 311–317.
10. *Piralla A., Rovida F., Baldanti F., Gerna G.* Enterovirus genotype EV-104 in humans, Italy, 2008–2009 // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 6. — P. 1018–1021.
11. *Schieble J.H., Fox V. L., Lennette E.H.* A probable new human Picornavirus associated with Respiratory diseases // Amer. J. Epedemiol. — 1997. — V. 85. — P. 297–310.
12. *Smura T., Ylipaasto P., Klemola P. et al.* Cellular tropism of human Enterovirus D species serotypes EV-94, EV-70 and EV-68 in vitro: implications for pathogenesis // J. Med. Virol. — 2010. — V. 82. — P. 1940–1949.
13. *Tapparel C., Junier T., Gerlach D. et al.* New respiratory Enterovirus and recombinant rhinoviruses among circulating Picornaviruses // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — P. 719–726.
14. *Van Doornam G.J., Schutten M., Voermans J. et al.* Development and implementation of real-time nucleic acid amplification for the detection of Enterovirus infections in comparison to rapid culture of various clinical specimen // J. Med. Virol. — 2008. — V. 79. — P. 1868–1876.

2.3.2.10. Мимивирусная респираторная инфекция (см. пар. 1.2.1.3.7) (*Львов Д.К.*)

Возбудителем является ДНК-содержащий мимивирус *Acanthamoeba polyphaga* (ApMV — *Acanthamoeba polyphaga* mimivirus) из сем. *Mimiviridae* рода *Mimivirus*, в который на сегодняшний день входят три вируса: ApMV-{1, 2} и вирус *Megavirus chilensis* (McV — *Megavirus chilensis* virus) [5]. Описан вирофаг Спутник (SVP — Sputnic virophage), паразитирующий на гигантских по размерам царства Virae мимивирусах [2, 6].

Мимивирусы обладают по сравнению с другими вирусами наибольшим количеством белков и гигантским геномом [11]. Исследование в 1992 г. во время вспышки пневмонии предположительно легионеллёзной этиологии привело к изоляции нового микроорганизма из питьевой воды в Брэдфорде (Англия) в 2003 г., идентифицированного как вирус [5]. Вирус получил название от своего хозяина *Acanthamoeba polyphaga* и его внешней схожести с бактериями (от англ. bacteria-mimicking). Вирусы сем. *Mimiviridae* принадлежат к группе цитоплазматических ДНК-содержащих вирусов, включающей также вирусы семейств *Poxiviridae*, *Iridoviridae*, *Asfarviridae* и *Phycodnaviridae* [5]. Вирус кодирует специфический трансляционный белок, который чаще ассоциируется с клеточными организмами [11].

Вирус ApMV вызывает спорадическую заболеваемость и вспышки респираторного заболевания. Предварительные данные показали участие вируса в возникновении 7,1–9,7% больных пневмонией [1, 7]. При обследовании в Канаде 376 пациентов с пневмонией АТ обнаружены у 9,7% по сравнению с 2,3% среди 511 здоровых лиц [7, 12]. Клинически выражена острая пневмония, ассоциированная с ApMV, выявлена у медицинского работника в Марселе (Франция) [13]. Но в другом исследовании не удалось выявить связи ApMV с пневмонией среди проб из верхних отделов респираторного тракта 214 пациентов [3]. Однако все позитивные случаи индикации вируса получены из проб нижних отделов бронхоальвеолярного содержимого [7]. Обследование назофарингеальных проб от 214 больных в Австрии также дало негативные результаты [4]. Поскольку ApMV, подобно *Legionella*, является амёба-ассоциированным патогеном, скорее, его можно обнаружить в окружающей среде [8, 10]. Заражение возможно при поедании сырой рыбы [9]. Таким образом, роль ApMV в возникновении пневмонии следует считать доказанной. Но его значение в качестве респираторного патогена человека, его экология нуждаются в дальнейшем изучении.

Для диагностики и эпидемиологического скрининга используется ПЦР-РВ [3].

Литература

1. *Berger P., Papazian L., Drancourt M. et al.* Ameba-associated microorganisms and diasgnosis of nosocomial pneumonia // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — P. 248–255.
2. *Claverie J.M., Abergel C.* Mimivirus and its virophage // Annu. Rev. Genet. — 2009. — V. 43. — P. 49–66.
3. *Dare R.K., Chittaganpitch M.E., Erdman D.D.* Screening pneumonia patients for Mimivirus // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 3. — P. 465–467.
4. *Larcher C., Jeller V., Fischer H. et al.* Prevalence of respiratory viruses, including newly identified viruses in hospitalized children in Austria // Europ. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2008. — V. 25. — P. 681–686.
5. *La Scola B., Audic S., Robert C. et al.* A giant virus in amoebae // Science. — 2003. — V. 299. — P. 2033.
6. *La Scola B., Desnues C., Pagnier I. et al.* The virophage as a unique parasite of the giant Mimivirus // Nature. — 2008. — V. 455. — P. 100–104.
7. *La Scola B., Marrie T.J., Aufray J.P. et al.* Mimivirus in pneumonia patients // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — P. 449–452.
8. *Monier A., Claverie J.M., Ogata H.* Taxonomic distribution of large DNA viruses in the sea // Genome Biol. — 2008. — V. 9. — P. 106.
9. *Parola Ph., Renvoise A., Botelho-Nevers E. et al.* Acanthamoeba polyphaga mimivirus virophage seroconversion in travelers returning from Laos // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — P. 1500–1502.
10. *Pelletier N., Raoult D., La Scola B.* Specific recognition of the major capsid proteins of Acanthamoeba polyphaga Mimivirus by sera of patients infected by Francisella tularensis // FEMS Microbiol. Lett. — 2009. — V. 297. — P. 117–123.
11. *Raoult D., Audic S., Robert C. et al.* The 1.2-megabace genome sequence of Mimivirus // Science. — 2004. — V. 306. — P. 1344–1350.
12. *Raoult D., La Scola B., Birtles R.* The discovery and characterization of Mimivirus, the largest known virus and putative pneumonia agent // Clin. Infect. Dis. — 2007. — V. 45. — P. 95–102.
13. *Raoult D., Renesto P., Brouqui P.* Laboratory infection of a technician by Mimivirus // Ann. Intern. Med. — 2006. — V. 144. — P. 702–703.

2.3.3. Вирусные инфекции кожи и слизистых оболочек

2.3.3.1. Герпесвирусная инфекция – общая характеристика (см. пар. 1.2.1.2.2) (*Львов Н.Д.*)

Все герпесвирусы объединены в отр. *Herpesvirales*, включающий 5 семейств, в том числе *Herpesviridae* (см. пар. 1.2.1.2) [4–6].

Все герпесвирусы — лимфопролиферативные, нейропатогенные, системные иммунодепрессанты, все — пантропны. Системные герпесвирусные инфекции, способные на протяжение десятилетий поддерживать хроническую персистенцию в организме или же протекать в латентной форме, при реактивации вызывают бурную продуктивную клиническую манифестацию, вплоть до развития менингоэнцефалита, кератита, гепатита или панкреатита, нередко приводящих к летальному исходу. При среднетяжёлом или лёгком течении — хроническую рецидивирующую инфекцию или же бессимптомную хроническую инфекцию (может приво-

дить к бесплодию). У подавляющего большинства населения планеты герпесвирусы находятся в состоянии т.н. «здорового носительства», скрываясь от иммунной системы в структурах спинного (задние рога) или головного (базальные ядра) мозга, а также ганглионарных тканях (тригеминальные, дорсальные спинальные межпозвонковые ганглии, тазовое сплетение, «солнечное сплетение» и т.д.), легко преодолевая гематоэнцефалический барьер, что малодоступно для специфических противовирусных препаратов [1, 3].

Как иммуносупрессанты, герпесвирусы в течение всей человеческой жизни оказывают постоянное, с годами всё более усиливающееся «прессинговое» воздействие на иммунную систему макроорганизма (процесс старения). Следует учитывать и тот факт, что примерно 3% генетического материала герпесвирусов представлены опухолеродными генами (онкогенами). Герпесвирусы способны к иммортализации лимфоцитов человека, вызывая бласт-трансформацию, а многие представители этого семейства — ВЭБ, HHV-6, HHV-8, герпесвирус обезьян саймири — прототипные модели для изучения вирусного канцерогенеза.

Распространение герпесвирусов в организме человека происходит различными способами: от клетки инфицированной к клетке неинфицированной, гематогенно, транслимфатически и трансневрально (трансаксонально). Заражение плода в инфицированном организме матери может осуществляться трансплацентарно и трансовариально (восходящая инфекция).

Нашими исследованиями ещё в 1980-х годах прошлого столетия впервые доказана возможность инфицирования новорождённых ВПГ через грудное молоко при вскармливании женщинами, страдающими генитальным герпесом. Тогда же мы показали наличие герпесвирусных маркёров в слизистом отделяемом влагалища, сперме, крови, отделяемом носоротоглотки, ликворе, слёзной жидкости и т.д. Это позволило нам (Н.Д. Львов, 1985) выдвинуть рабочую гипотезу о передаче вирусов герпеса как через сперму, так и, возможно, инфицированную яйцеклетку, что определяет инфицированность плода и новорождённого уже при зачатии. Этого более чем достаточно для объяснения убиквитарности герпесвирусных инфекций.

Также про герпесвирусы можно сказать, что им нет равных в мире микробов, так как они:

- индуцируют иммуносупрессию;
- имеют широкий тканевый и органный тропизм;
- обусловливают хроническую персистенцию или латентную форму инфекции, вплоть до бессимптомного «здорового» носительства;
- способны интегрироваться в геном клетки-хозяина;
- системно воздействуют с макроорганизмом;
- распространяются в популяции как горизонтально, так и вертикально;
- обладают способностью к мимикрии (инфицирование, как правило, не сопровождается клинической манифестацией) [1, 5, 3].

Нет им равных и в плане участия в процессах, влияющих на жизненно важные функции организма, иммунобиологические системы его защиты (ИФН и цитокиновый статус, клеточные и гуморальные иммунные реакции). Это приводит к постепенному изнашиванию компенсаторных механизмов организма с последующим развитием биологического угасания (механизм «старения»).

Классификация герпесвирусной патологии человека. Оказывая угнетающее действие на иммунобиологические системы защиты организма, герпесвирусы в то же время параллельно взаимодействуют с другими микроорганизмами, обитающими в организме человека. Это могут быть как представители условно-патогенной микрофлоры (пожизненно, подобно герпесвирусам, населяющим организм человека), так и патогенные виды микробов (время от времени встречаемые биологическим индивидуумом на протяжении своего жизненного цикла — *Chlamydia pneumonia*, *Mycoplasma pneumonia*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella typhi*, *Treponema pallidum* и т.д.).

Сложное комплексное взаимодействие герпесвирусов с иммунной системой макроорганизма, взаимодействие герпесвирусов между собой и с другими представителями мира мик-

робов (бактериями, грибами, простейшими, другими вирусами), суммарное, комбинированное их влияние на барьерные функции человеческого макроорганизма и функции жизненно важных органов и тканей — всё это в значительной степени способствует, а скорее всего, определяет процесс «дряхления», т.е. декомпенсации биологического потенциала организма. Так, происходит снижение интенсивности в работе жизненно важных органов, что приводит к изнашиванию и постепенному угасанию его приспособительных реакций, отвечающих за «коэффициент жизнедеятельности» биологического индивидуума.

Герпесвирусы — системные, пантропные лимфопролиферативные иммунопатогены человека с выраженным онкопотенциалом, тенденцией к хронизации процесса и латентному инфицированию клеток. Герпесвирусы ассоциированы с аллергологической перестройкой организма и способны к интегрированию с геномом клетки хозяина [1].

В таблицах 2.3.14–2.3.17 содержатся наши (Н.Д. Львов и соавт.) представления относительно клеточного, тканевого и системного (органного) тропизма герпесвирусов.

Таблица 2.3.14

Клеточный тропизм герпесвирусов

Клетки центральной и периферической нервной системы Клетки железистых тканей (железы внутренней секреции), в том числе половых желёз (яичники, семенники) Клетки респираторного тракта Клетки ЖКТ Клетки печени и желчевыводящих путей Клетки почек и мочевыделительной системы Клетки системы кроветворения и кровообращения Клетки кожно-слизистых покровов Клетки иммунной системы	Лейкоциты Моноциты Тканевые фибробласты Лимфоциты Макрофаги Натуральные киллерные клетки Эндотелиальные клетки сосудов Эпителиальные клетки Нейроны, нейроглия Олигодендроглиоциты Фетальные астроциты Гепатоциты

Таблица 2.3.15

Тканевой тропизм герпесвирусов

Головной и спинной мозг
Ткани глаза (собственно аппарат глаза, зрительный тракт)
Респираторный тракт (полость рта, трахея, бронхи, лёгкие)
ЖКТ (желудок, кишечник, печень, желчный пузырь, желчевыводящие пути, поджелудочная железа)
Мочевыводящая система (почки, мочеточники, мочевой пузырь, уретра)
Половая сфера (яички, предстательная железа, матка, влагалище, яичники, маточные трубы, шейка матки)
Сердечно-сосудистая система (ткани сердца, эндотелий сосудов)
Система кроветворения
Звуковоспринимающий аппарат человека (проводящие нервные пути и слуховые анализаторы головного мозга)
Ткани желёз внутренней секреции
Иммунная система
Опорно-двигательная система (суставы, мышечная и костная ткани)

Лечение. Стратегия терапии герпесвирусных инфекций основана на комбинированном сочетанном использовании противогерпетических препаратов с принципиально отличающимся механизмом действия: 1) противовирусная терапия; 2) индукторонтерферонотерапия; 3) иммунокоррекция, что позволяет получить синергичный эффект как результат противогерпетической терапии, невозможной при использовании каждого из препаратов в отдельности, и избежать возможности формирования резистентности у вирусов герпеса к противовирусным препаратам [2].

Современная стратегия диагностики герпесвирусных инфекций. Для диагностики герпесвирусных инфекций человека целесообразно использование максимально широкой палитры диагностических технологий [5].

Для **комплексной диагностики** рекомендуется следующее: 1) обязательный анализ анамнестических данных; 2) индикация и идентификация вируса в биоматериале, определение его инфекционности, чувствительности к противовирусным препаратам и других параметров; 3) определение характеристик внутриклеточного и внеклеточного белкового синтеза; 4) определение генетических маркёров вируса герпеса; 5) определение параметров клеточно-

Таблица 2.3.16

Системный тропизм герпесвирусов

Патология ЦНС и ПНС	**Поражение глаз**
Пороки развития	Увеит
Отставание в психомоторном и умственном развитии	Хориоретинит
ДЦП	Помутнение хрусталика глаза
Судорожный синдром, эпилепсия	Фиброз стекловидного тела
Синдром Паркинсона	Глаукома
Нейросенсорная тугоухость	Отслойка сетчатки
Поражение сосочка зрительного нерва	Конъюнктивит
Энцефалит, менингоэнцефалит, менингит, арахноидит	Кератит
Болезнь Альцгеймера	**Поражение респираторного тракта**
Инсульт	Обструктивные бронхиты
Поражение органов слуха	Бронхопневмония
Поражение слуховых анализаторов в ткани мозга	Пневмосклероз
Поражение периферического звукопроводящего аппарата	Бронхиальная астма
слухового нерва	Бронхоэктазы
Поражение сердечно-сосудистой системы	Риниты, синуситы, фарингиты, ларингиты
Перикардит, миокардит, эндокардит	**Поражение ЖКТ**
Нарушение иннервации тканей сердца	Гепатиты
Кардиосклероз	Цирроз печени
Инфаркт миокарда	Колиты, энтериты, гастриты, эзофагиты
Атеросклероз	**Поражение генитального тракта**
Гипертензивный синдром	Бесплодие
Гипертоническая болезнь	Эндометрит, миометрит, вагинит
Поражение мочевыводящего тракта	Цервицит, гиперплазия эндометрия
Гломерулонефрит, пиелонефрит, цистит	Снижение эректильной функции
Интерстициальный нефрит, уретриты	Простатит
Мочекаменная болезнь	**Поражение желёз внутренней секреции**
Энурез	Кистообразование

го и гуморального звеньев иммунного статуса организма; 6) определение интерферонового и цитокинового статуса; 7) статистический анализ данных по группам пациентов [1, 3].

Таблица 2.3.17

Онкопотенциал герпесвирусов

Герпесвирус	Онкологическое заболевание
ЦМВ (HHV-5)	Аденокарциномы простаты
ВЭБ (HHV-6)	Лимфома Беркитта
ВЭБ (HHV-6)	Назофарингеальная карцинома
ВЭБ (HHV-6)	Лимфомы, лимфосаркомы
ВЭБ (HHV-6)	Гемоцитобластоз, лимфоретикулёз, лимфогранулематоз
HHV-8	Саркома Капоши
HHV-8	Болезнь Кастлемана
HHV-8	Первичная эффузионная лимфома полостей тела человека
HHV-8	В-клеточная лимфома

Для изучения комплексного взаимодействия вирусов герпеса между собой, вирусов герпеса и других условных патогенов человека, вирусов герпеса и патогенной микрофлоры и в целях выявления факторов, влияющих на развитие вирус-вирусных и вирус-бактериальных ассоциаций, целесообразно учитывать взаимодействие вирусов герпеса между собой с учётом их убиквитарности и взаимодействия с иммунной системой и ИФН и цитокиновым статусом организма, а также взаимодействия вирусов герпеса и других условных патогенов человека (*Mycoplasma tuberculosis*, *Staphylococcus* sp.; *Streptococcus* sp., *Pseudomonas* aeruginosa, *Pneumocystis carinii*, *Enterococcus* sp., *Citrobacter* sp., *Clostridium* sp., *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis*) и др. (хламидии, уреаплазмы, микоплазмы, ВПЧ, ВИЧ, вирусов гепатитов, вирусов гриппа, микозов) [1, 3].

Литература

1. *Львов Н.Д.* Герпесвирусы — лимфопролиферативная иммунодефицитная патология человека // В сб.: Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций» / Ред. Д.К. Львов, Л.В. Урываев. — М., 2011. — С. 108–120.
2. *Львов Н.Д.* Разработка лечебных противогерпетических препаратов и диагностических тест-систем: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1992. — 586 с.
3. *Davison A.J.* Introduction: definition and classification of the human herpesviruses comparative analysis of the genomes // In: Human Herpesviruses: biology, therapy and immunoprophylaxis / Eds. A. Arvin., G. Campideli-Fiume, E. Mocarski et al. — Cambridge: Cambridge University Press, 2007. — P. 10–26.
4. *Davison A.J., Eberle R., Ehlers B. et al.* The order Herpesvirales // Arch. Virol. — 2009. — V. 154. — P. 171–177.
5. *Lvov N.D. et al.* Herpesvirus humans pathology — systemic, lymphoproliferative, background in context of virus-viruses associations // In: Human herpesvirus infection: Problems in HIV / AIDS, transplantation and immunosupression, dermatologic disease and pregnancy. Proceedings of 5th Koch—Metstchnikov Forum (Russian-German conference). — 2008. — P. 4–5.
6. *Pellet P.E., Davison A.J., Eberle R. et al.* Herpesviruses // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 99–107.

2.3.3.1.1. Инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса (ВПГ) 1-го (HHV-1) и 2-го (HHV-2) типов

(*Баринский И.Ф., Чешик С.Г., Львов Н.Д.*)

Заболевания, вызываемые ВПГ (*Herpesviridae*, *Simplexvirus*), характеризуются полиморфизмом клинических проявлений с поражением кожи и слизистых оболочек с везикулёзными высыпаниями и возможным вовлечением в патологический процесс глаз, ЦНС и внутренних органов.

Этиология. HHV-1 и HHV-2, будучи типичными представителями герпесвирусов, наиболее хорошо изучены (начиная с 1912 г.), повсеместно (убиквитарно) распространены среди людей планеты Земля. Для поражений, связанных с этими вирусами, характерен клинический полиморфизм (нейротропный, дерматотропный, висцеротропный, лимфотропный эффекты). Основными гликопротенами вирусной липопротеидной оболочки и иммуногенами являются гликопротеины gB, gC, gD, индуцирующие образование вируснейтрализующих АТ и клеточный иммунный ответ организма. ВПГ быстро инактивируются под воздействием нагревания, УФ-лучей, при pH < 4,0, чувствительны к воздействию эфира, детергентов, но длительно сохраняются при низких температурах, устойчивы к воздействию ультразвука.

Эпидемиология. Источник инфицирования — больной человек или носитель вируса. Пути передачи: респираторный, половой, трансплацентарный и во время родов, через слюну при поцелуях. Согласно данным ВОЗ, смертность от диссеминированных форм болезни, вызванной ВПГ, составляет 15,8% смертности от всех вирусных заболеваний и занимает 2-е место после гриппа по этому показателю (35,8%) [2, 3]. В большинстве стран около 60% детей в возрасте 5–6 лет имеют АТ к ВПГ-1, а у взрослых АТ выявляются в 80–90% случаев. Носителями ВПГ являются 90% населения планеты [2, 3, 5].

Обычно ВПГ-инфекция диагностируется спорадически, однако в организованных коллективах возможны небольшие эпидемические вспышки. Заболеваемость выше осенью и зимой и не зависит от пола или профессии.

Патогенез. Основными входными воротами для ВПГ являются кожные покровы и слизистые оболочки губ и полости рта, ЖКТ и конъюнктивы, половых органов. Первичное заражение происходит преимущественно в детском возрасте и в большинстве случаев протекает бессимптомно. Вирус обладает эпителиотропностью и проникает в клетку путём рецепторного эндоцитоза, где и происходит его репродукция. Затем по лимфатическим путям вирус попадает в кровь — развивается первичная виремия.

При поражении слизистой оболочки и кожи образуются везикулы, затем язвочки и корочки. При генерализованных формах, сопровождающихся выраженной виремией, что чаще наблюдается у лиц с тяжёлым иммунодефицитом, образуются очаги некрозов в ЦНС, печени, над-

почечниках, селезёнке, лёгких, пищеводе, почках и других органах.

Первичное инфицирование всегда переходит в пожизненную персистенцию ВПГ-1 и ВПГ-2. Полагают, что местом сохранения вируса в латентном состоянии являются чувствительные нейроны нервных ганглиев: ганглий тройничного нерва для ВПГ-1 и сакральные ганглии для ВПГ-2. Периодически вирус реактивируется, что клинически проявляется такими признаками заболевания, как герпетические пузырьки, локализующиеся в определённых для каждого больного местах (слизистая оболочка губ, кожа, глаза, половые органы и др.) [2, 3, 5].

В большинстве случаев инфекция протекает бессимптомно. При генерализации процесса, сопровождающегося интенсивной виремией (обычно у лиц с выраженным иммунодефицитом), образуются очаги некрозов в ЦНС и других жизненно важных органах. Латентная фаза инфекции проистекает в чувствительных нейронах нервных ганглиев (ганглии тройничного нерва — ВПГ-1 и сакральные ганглии — ВПГ-2). Реактивируясь, ВПГ-1 и ВПГ-2 переходят в продуктивную фазу инфекции, сопровождающуюся высыпаниями, локализующимися в определённых кожно-слизистых сайтах. Такие факторы, как переохлаждение, перегревание, психоэмоциональный стресс, антибиотики (как иммунодепрессанты), острые инфекции (грипп, ОРВИ), смена климатических зон, часовых поясов, геомагнетики, усталость, радиоактивное облучение, провоцируют переход из латентной фазы в фазу клинической манифестации и периодическое рецидивирование заболевания на протяжении жизни пациента. Основные клинические проявления: стоматит (гингивостоматит), поражение половых органов, генерализованная инфекция новорождённых, кератоконъюнктивит, герпетическая экзантема Капоши, энцефалит (менингоэнцефалит, серозный менингит, миелит, радикулоневрит) [5, 6, 8, 12].

Клиническая картина. Инкубационный период при герпетической инфекции продолжается 2–12 сут, чаще 3–4 сут. Клинические проявления весьма разнообразны как по симптоматике, так и по тяжести. Принято выделять первичную и рецидивирующую герпетическую инфекцию.

Первичная герпетическая инфекция возникает у лиц, никогда ранее не болевших герпесом и не имеющих иммунитета к этой инфекции. Она обычно встречается в детском возрасте и у большинства протекает бессимптомно. Рецидивирующая форма герпетической инфекции встречается значительно чаще, наблюдается в любом возрасте у лиц, в крови которых уже содержатся специфические АТ.

Манифестная форма первичной герпетической инфекции проявляется в различных вариантах.

Первичный герпетический стоматит наблюдается чаще всего у детей раннего и младшего возраста. Проявляется высокой лихорадкой с выраженными признаками интоксикации. Ротоглотка отёчна и резко гиперемирована. После короткого продромального периода на слизистой оболочке рта появляются тонкостенные везикулы с красным ободком, которые быстро вскрываются с образованием характерных поверхностных язв. Из-за болезненности слизистой оболочки ребёнок плохо ест. Дёсны сильно воспалены, отёчны (гингивостоматит). Постоянное слюнотечение приводит к распространению инфекции на кожу лица, шеи. Заболевание, как правило, купируется самостоятельно, к концу 1-й недели температура тела нормализуется, и в последующие дни слизистая оболочка рта восстанавливается. В отдельных случаях возможна генерализация инфекции.

Первичный генитальный герпес вызывается преимущественно ВПГ-2 и лишь в отдельных случаях — ВПГ-1. Заболеваемость выше у женщин [10]. Первичное поражение часто развивается через 4–7 сут после сексуального контакта, может протекать бессимптомно с длительным сохранением вируса в мочеполовой системе мужчин или в канале шейки матки у женщин. У мужчин сыпь чаще всего локализуется на крайней плоти, а также на теле полового члена и слизистой оболочке мочеиспускательного канала. У женщин развивается герпетический вульвит. Сыпь локализуется на слизистой оболочке вульвы, влагалища и шейки матки (герпетический цервицит), а также на коже про-

межности и ягодиц. Герпес половых органов во время беременности может стать причиной развития у новорождённых генерализованной инфекции с высокой летальностью. У детей герпетические высыпания локализуются на коже половых органов: у девочек — на больших и малых половых губах, в промежности; у мальчиков — на коже мошонки. Нередко у лиц, перенесших первичный генитальный герпес, формируется рецидивирующий герпес. У мужчин он протекает в виде везикулёзных высыпаний на крайней плоти, головке и стволе полового члена. Возможно распространение процесса на уретру и мочевой пузырь. У женщин реактивация ВПГ может протекать бессимптомно, в других случаях развиваются вульвовагиниты, эндоцервициты, сальпингиты, уретриты.

Первичный герпетический кератоконъюнктивит. Поражение глаз при первичной инфекции чаще встречается у детей. Проявляется в виде одностороннего конъюнктивита с регионарной лимфоаденопатией, а при переходе воспалительного процесса на роговицу образуется крупнопятнистое помутнение. Рецидив герпетической инфекции с поражением глаз обычно развивается у взрослых, при этом преимущественно страдает роговица с образованием древовидных язв, уменьшением роговичной чувствительности и падением остроты зрения.

Герпетическая экзема Капоши. К ВПГ особенно восприимчивы лица, страдающие атопической экземой. У них герпетическая инфекция протекает тяжелее всего. Чаще встречается у детей. Начало острое, температура тела повышается до высоких цифр. На поражённой коже появляется обильная сыпь, состоящая из мелких поверхностных везикул. Везикулы быстро превращаются в пустулы, которые подсыхают с образованием корок. Корки отпадают, и на их месте образуются неглубокие язвы с некератизированным дном, которые заживают рубцеванием. Эта форма герпетической инфекции протекает тяжело и может закончиться летальным исходом. При атопическом дерматите следует избегать контакта с больными, у которых имеется активная герпетическая инфекция.

Генерализованная герпетическая инфекция у новорождённых. Инфекция ВПГ во время беременности может иметь серьёзные последствия для плода и новорождённого. Особенно велик риск заражения плода во время родов, если в это время у беременной имеется рецидив генитального герпеса, при этом главную роль для передачи инфекции плоду играют манифестные формы инфекции. У новорождённых, инфицированных ВПГ (чаще ВПГ-2) в конце беременности или во время родов, развивается тяжёлая генерализованная герпетическая инфекция с виремией. Возможно поражение ЦНС. В других случаях наблюдается более доброкачественная форма инфекции с поражением кожи и слизистых оболочек. Первые клинические признаки обычно выявляются на 4–5-е сутки после рождения, когда возникает сыпь на коже и слизистых оболочках, а общее состояние стремительно ухудшается. Иногда в роддомах возникают локальные вспышки герпетической инфекции у новорождённых. Врождённая герпетическая инфекция отличается многообразием клинических симптомов и выявляется в первые 24–48 ч жизни новорождённого.

Герпетический энцефалит. Значительна роль ВПГ-1 в поражении ЦНС, которое проявляется менингоэнцефалитом. ВПГ-2 чаще вызывает серозный менингит, миелит или радикулоневрит. По клиническому течению герпетический энцефалит напоминает другие вирусные энцефалиты [7, 11, 13, 15]. Обращают внимание на очаговые симптомы, указывающие на вовлечение височных или лобных долей. МРТ позволяет выявить воспалительные изменения в височной доле на ранней стадии заболевания.

Диагностика. *Вирусологический метод* — это «золотой стандарт» в диагностике герпетической инфекции [2, 3, 5]. Данный метод предполагает изоляцию вируса при заражении биологическим материалом чувствительных культур клеток или РКЭ с его последующей идентификацией. Для выделения вируса используют разнообразные клеточные культуры, хорионаллонтоисную оболочку 12-дневных РКЭ. ВПГ-1 и ВПГ-2 вызывают в инфицированных чувствительных клетках характерное ЦПД, наблюдающееся на 2–3-и сутки.

Идентификация вируса проводится, как правило, в РН на мышах, РКЭ или клеточ-

ных культурах с использованием стандартных сывороток иммунизированных против ВПГ животных. Среди показаний для диагностики герпетической инфекции вирусологическим методом выделяют: установление этиологии инфекционного процесса при бессимптомном и хроническом рецидивирующем течении заболевания, выявление чувствительности к антивирусным препаратам, оценку эффективности проведённого антивирусного лечения, бесплодие неясного генеза, беременность с отягощённым акушерским анамнезом [4, 14, 16]. Отличительной особенностью данного метода является высокая степень достоверности полученных результатов, а также высокая чувствительность (60–85%) и специфичность (100%), возможность получения культуры возбудителя для дальнейшего изучения, в частности испытания чувствительности к антивирусным препаратам; недостатки — трудоёмкость и высокая стоимость. В настоящее время применяется *ускоренный вирусологический метод* выявления вируса. Сущность метода заключается в том, что материал, полученный от больных, культивируют совместно с культурой клеток Vero в течение 24 ч, после чего проводят выявление ранних антигенов вируса с помощью *НМФА*. Данный метод позволяет получить результат в течение 2 сут. При использовании вирусологического метода следует учитывать, что частота выявления вируса в различных материалах от больных варьирует. Чаще вирус удаётся выделить из содержимого пузырьков, отделяемого из шейки матки и эякулята мужчин, реже — из влагалища, уретры, слюны [2].

Для экспресс-выявления антигенов ВПГ-1 и ВПГ-2 применяется *МФА*. В лаборатории используются две модификации метода: прямой и непрямой МФА. Прямой МФА позволяет выявить антиген ВПГ-1 и ВПГ-2 с помощью меченых к нему АТ, полученных либо от иммунизированных животных, либо с помощью биотехнологии [2]. Мазки-соскобы, мазки-отпечатки, высушенные и фиксированные в ацетоне, просматривают под люминесцентным микроскопом, используя масляную или водную иммерсию после предварительной обработки флуоресцирующим препаратом. При оценке результатов обращают внимание на характер и количество содержащих антигены ВПГ-1 и ВПГ-2 клеток, локализацию специфического свечения и его интенсивность.

Достоинство МФА — невысокая стоимость, высокая специфичность (90%) и чувствительность (55–75%), быстрота получения результатов (в пределах 2 ч), недостаток — зависимость результатов от качества забора материала, стадии заболевания [2, 3, 6].

Другим методом, позволяющим обнаружить антигены вирусов герпеса, является *ИФА* [2, 3]. Преимущества ИФА по сравнению с МФА и НМФА: более высокая степень чувствительности, возможность стандартизации и автоматизации исследований, снижение частоты ложных и субъективных ошибок, связанных с недостаточной подготовкой врача-лаборанта. Чувствительность метода составляет 70–80% [3].

Важную роль для диагностики стадии ВПГ-инфекции имеет определение противовирусных IgM и IgG. Ложноотрицательный ответ на IgM против ВПГ-1 и ВПГ-2 может быть у новорождённых. Тем не менее серологическое исследование важно и делать это надо путём сравнения титра парных сывороток (с интервалом 14–21 сут). Для установления диагноза в сложных случаях необходимы комплексное вирусологическое исследование по обнаружению антигенов ВПГ-1 и ВПГ-2 и анализ серологических показателей в динамике [2, 3].

Для обнаружения вируса герпеса используются также *молекулярно-генетические методы*: ПЦР и ДНК-гибридизация [1, 2, 9]. Наиболее чувствительным (90–98%), специфическим (90–100%) и распространённым методом определения ВПГ-1 и ВПГ-2 является ПЦР, позволяющая обнаружить единичные последовательности соответствующих нуклеиновых кислот. Субстанцией для исследования может служить любой биоматериал: содержимое везикул, соскоб клеток из очага поражения, пробы из уретры или цервикального канала, кровь, слюна и др. Кроме того, ПЦР позволяет выявить вирус непосредственно в мазке с урогенитальной области, без предварительного его накопления в культуре клеток [1]. Особое значение имеет

ПЦР-диагностика при бессимптомном простом герпесе [1, 7].

ПЦР-исследованию на герпес обязательно должны подвергаться беременные, поскольку нахождение вируса в половых путях даже у серопозитивных женщин, имеющих иммунитет к вирусу герпеса, резко повышает риск инфицирования плода. ПЦР может использоваться также для дифференциальной диагностики ВПГ-1 и ВПГ-2 [1, 6, 8].

В таблице 2.3.18 представлены основные методы лабораторной диагностики заболеваний, вызываемых вирусами сем. *Herpesviridae*, а также биологические материалы от больных, необходимые для исследования.

Таблица 2.3.18

Материалы, используемые при лабораторной диагностики герпеса, вызванного ВПГ-1 и ВПГ-2

Метод	Состав биопробы	Время после заражения, сут
Вирусологический	Содержимое герпетических пузырьков, соскобы из органов, кровь, слизь, моча, слезная жидкость, СМЖ	2–7
ИФА для выявления специфических противовирусных IgM и IgG	Сыворотка крови, которую собирают из вены в стерильную пробирку	2
ПЦР	Любой биологический материал; как правило, кровь из вены в стерильной пробирке с 0,1 мл гепарина	4

Лечение. *Профилактика рецидивов заболевания*. Для лечения герпетической инфекции в острой стадии применяют химиотерапевтические средства — аномальные нуклеозиды (ацикловир, валацикловир, фамцикловир и др.), а также препараты и индукторы ИФН [2, 3, 6].

Для профилактики рецидивов в период ремиссии используют многократное (5 раз 2 раза в год) введение убитой герпетической вакцины из штаммов ВПГ-1 и ВПГ-2 [2, 3]. Эта терапевтическая вакцина разработана отечественными учеными в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского. Её применение показано при тяжёлых рецидивирующих формах кожных, глазных, стоматологических и генитальных заболеваний, обусловленных ВПГ-1 и ВПГ-2 [2, 3].

Необходимы мониторинг за беременными женщинами, их своевременное обследование на герпетическую инфекцию и лечение при острых или реактивированных формах инфекции в целях профилактики перинатальной герпетической инфекции.

Определённое место в профилактике герпетических заболеваний отводится соблюдению гигиенических навыков. При рецидивирующих формах заболевания необходимо устранить факторы, провоцирующие обострение инфекции. В профилактике полового герпеса можно использовать барьерные методы контрацепции (презервативы).

Литература

1. *Баринский И.Ф., Бакаев В.В., Посевая Т.А. и др.* Подбор праймеров и их использование в ПЦР для диагностики инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса и цитомегаловирусом // Вопр. вирусол. — 1994. — № 6. — С. 245–247.
2. *Баринский И.Ф., Каспаров А.А., Лазаренко А.А. и др.* Терапевтическое действие вакцины как средство иммунокоррекции при хронических вирусных инфекциях // Иммунология. — 2003. — Т. 24. — № 6. — С. 356–359.
3. *Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А. и др.* Герпес (этиология, диагностика, лечение). — М.: Медицина, 1986. — 289 с.
4. *Кистенева Л.Б., Мартынов К.А., Хижнякова Т.М. и др.* Цитомегаловирусная инфекция у беременных. Диагностика, трактовка результатов обследования // Вопр. вирусол. — 2003. — № 6. — С. 4–8.
5. *Львов Н.Д.* Герпесвирусы — лимфопролиферативная иммунодефицитная патология человека // В сб.: Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций / Ред. Д.К. Львов, Л.В. Урываев. — М., 2011. — С. 108–120.
6. *Мельниченко А.В., Мезенцева М.В., Шаповал И.М. и др.* Сравнительная оценка показаний интерферонового, иммунного и цитокинового статуса при комплексном исследовании больных с герпесвирусными инфекциями // Вопр. вирусол. — 2011. — № 6. — С. 33–36.

7. *Tang I., Ward K.N.* Herpes simplex virus type 2 and recurrent meningitis // Lancet. — 2004. — V. 364. — P. 501–502.
8. *Duerst R.* Innate immunity to herpes simplex virus type 2 // Viral Immunol. — 2003. — V. 16. — № 4. — P. 475–490.
9. *Franzen-Rohe E., Tiveling-Lindell A., Grillner A. et al.* Increased detection rate in diagnosis of herpes simplex type 2 meningitis by time PCR using cerebrospinal fluid samples // J. Clin. Microbiol. — 2007. — P. 2516–2520.
10. *Haangaa M., Paavonen I.* Transient urinary retention and chronic neuropathic pain associated with genitale herpes virus infection // Acta Obted. Gynecol. Scand. — 2004. — V. 83. — P. 946–949.
11. *Kallio-Laine K., Seppanen M., Kautiainen H. et al.* Recurrent lymphocytic meningitis positive for herpes simplex virus type 2 // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 7. — P. 1119–1122.
12. *Lvov N.D.* Herpesvirus human pathological systemic lymphoproliferative background in context of virus-virus association // In: Proceedings of 5-th Russian-German Conference (Koch—Mechnikov Forum) «Human Herpesvirus Infection Problems in HIV/AIDS transplantation and immunosuppression, dermatologic disease and pregnancy». — 2008. — P. 4–5.
13. *Mirakhur B., McKenna M.* Recurrent herpes simplex type 2 virus (Mollaret) meningitis // J. Amer. Board Farm. Pract. — 2004. — V. 17. — P. 303–305.
14. *Sauberbrei F., Eichborn U., Hottenrott G. et al.* Virological diagnosis of herpes simplex encephalitis // J. Clin. Virol. — 2000. — V. 17. — P. 31–36.
15. *Shalabi M., Whitley R.L.* Recurrent benign lymphocytic meningitis // Clin. Infect. Dis. — 2006. — V. 43. — P. 1194–1197.
16. *Yasin B.* Evaluation of the inactivation of infectious herpes simplex virus by host defense peptides // Europ. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2000. — V. 19. — P. 187–194.

2.3.3.1.2. Инфекции, вызываемые герпесвирусом человека 3-го типа (HHV-3): ветряная оспа, герпес-зостер (опоясывающий лишай)

(*Баринский И.Ф., Чешик С.Г., Львов Н.Д.*)

Вирус ветряной оспы (ВВО) — опоясывающего герпеса (HHV-3) (*Herpesviridae, Varicellovirus*) вызывает два различных заболевания. При экзогенном заражении HHV-3 респираторным путём возникает ветряная оспа, а при эндогенной реактивации того же, по существу, идентичного вируса формируется заболевание, получившее название *герпес-зостер* (от др.-греч. ἕρπης — выползающий, ζωστηρ — пояс, ремень).

Ветряная оспа (Varicella) — антропонозная вирусная инфекция, сопровождающаяся лихорадочной реакцией, умеренно выраженными явлениями общей интоксикации и характерной макулопапулёзной и везикулёзной сыпью.

Этиология. Впервые успешное культивирование ВВО осуществил T.H. Weller в 1953 г. на культуре фибробластов человеческих эмбрионов. В дальнейшем возбудитель ветряной оспы получил название *Varicella-herpeszoster* (V-Z) и вошёл в сем. *Herpesviridae*. ВВО имеет все морфологические параметры, присущие сем. *Herpesviridae*. ВВО малоустойчив и быстро погибает во внешней среде.

Эпидемиология. Ветряная оспа встречается повсеместно и является чрезвычайно контагиозным заболеванием. Практически ветряной оспой переболевает всё население.

Единственным источником инфекции служит больной ветряной оспой или опоясывающим герпесом.

Механизм передачи инфекции — аэрозольный, основной путь передачи — воздушно-капельный. Если ветряная оспа возникает у беременной, то возможна трансплацентарная передача инфекции плоду.

Заболеваемость более высока в холодное время года: осенью и зимой.

Ветряная оспа всё ещё остаётся неуправляемой инфекцией. Заболеваемость этой инфекцией стабильно высокая, конечно, имеются небольшие её годовые колебания. Среди других инфекций, если исключить грипп и ОРВИ, ветряная оспа — лидер по уровню заболеваемости.

Следует отметить, что немало случаев заболевания наблюдается и среди взрослых — 10–12% [1–4].

Патогенез. Вирус проникает в организм человека через слизистые оболочки верхних дыхательных путей, в эпителиальных клетках которых происходит его первичное накопление. К концу инкубационного периода вирус через лимфатическую систему поступает в кровеносное русло — развивается виремия. С током крови вирус разносится по всему организму

и фиксируется преимущественно в эпителии кожи и слизистых оболочек, размножением в которых обусловлено появление характерной везикулёзной сыпи.

Формирование везикул происходит внутри эпидермиса, его шиповидном слое, вследствие дистрофии клеток. Клетки эпителия подвергаются баллонной дистрофии, набухают и, утратив десмосомы, отделяются друг от друга. В ранней стадии образуются мелкие, разделённые остатками клеточных стенок полости, которые быстро сливаются в однокамерную везикулу. Ветряночный пузырек заполнен серозным экссудатом с небольшой примесью лейкоцитов, преимущественно лимфоцитов и дегенерировавших эпителиальных клеток, а также клеточных фрагментов. Подобный процесс развивается и на слизистых оболочках с быстрым образованием эрозий.

Под действием ВВО в тканях образуются многоядерные гигантские клетки. Их можно обнаружить и в содержимом свежих везикул. Ядра гигантских клеток содержат эозинофильные включения. ВВО обладает тропизмом к нервной ткани, поражая межпозвоночные ганглии, где сохраняются в нательной форме на протяжении жизни, и различные структуры головного мозга, особенно мозжечок. Поражаются 1–7% ганглий с 10 геномными копиями на клетку [9]. Возможно поражение вирусом ветряной оспы и внутренних органов — печени, лёгких, ЖКТ — с развитием в них мелких очагов некроза. По завершении острого инфекционного процесса ВВО не покидает организм и персистирует в межпозвоночных ганглиях.

Клиническая картина. Заболевание начинается после инкубационного периода, длящегося в среднем 14–17 сут с колебаниями от 11 до 23 сут.

Ветряночная сыпь обычно появляется одновременно с повышением температуры тела (до 38 °С) или через несколько часов после этого. Экзантема при ветряной оспе — основной симптом заболевания, развивается без определённого порядка. Зачастую первые элементы сыпи появляются на лице и волосистой части головы, но первые пузырьки могут возникнуть и в различных местах туловища, на конечностях. На ладонях и подошвах сыпь, как правило, отсутствует.

При ветряной оспе элементы сыпи вначале имеют вид мелких, хорошо отграниченных, небольших розовых пятен или папул, в течение нескольких часов превращающихся в везикулы. Пузырьки наполнены прозрачным содержимым и располагаются поверхностно, на неинфильтрированном основании. Вокруг некоторых везикул имеется круглый красный ободок. Уже на следующей день после появления пузырьки подсыхают и на их месте образуются корочки, отпадающие через 10–12 сут.

Появление новых элементов сыпи происходит волнообразно, с интервалом в несколько дней. Поэтому сыпь при ветряной оспе полиморфна. Полиморфизму сыпи способствует и то, что некоторые элементы не достигают стадии везикулы, а останавливаются на стадии пятна или папулы. Количество элементов колеблется в широких пределах: от 1–2 до большого количества.

В некоторых случаях при ветряной оспе отмечается энантема, как правило, появляющаяся одновременно с экзантемой. Высыпания локализуются на слизистых оболочках полости рта, носоглотки, гортани, конъюнктивы век, половых органов.

Лихорадка при ветряной оспе выражена умеренно, чаще до 38 °С, реже до 39 °С и выше. Температурная кривая обычно отражает динамику высыпания, так как каждое новое появление сыпи сопровождается повышением температуры. Высыпание при ветряной оспе редко продолжается более 5 сут, но у некоторых больных период высыпания продолжается до 8 сут и даже более. Общая продолжительность болезни составляет 2–3 нед.

Осложнения при ветряной оспе довольно редки. Они могут быть связаны как с воздействием самого вируса, так и с присоединением вторичной бактериальной инфекции. Заслуживают внимания осложнения со стороны нервной системы, которые носят разнообразный характер. Наиболее частая форма поражения нервной системы при ветряной оспе — энцефалит. Клиническая картина энцефалита зависит от локализации процесса. Наиболее типичная

форма ветряночного энцефалита — мозжечковая, или атактическая, форма. Наблюдаются и серозные менингиты. Пневмония, диагностируемая у больных, может быть как ветряночной, так и бактериальной.

Диагностика. В типичных случаях диагноз ветряной оспы не представляет трудностей. В отдельных случаях может возникнуть необходимость в проведении лабораторной диагностики. Из специфических методов диагностики наиболее надёжным является выделение вируса на чувствительных клеточных культурах. В заражённых клетках появляются характерные для герпесвирусов внутриядерные включения [3, 4].

Материалом для выделения вируса служит содержимое везикул, отделяемое носоглотки, кровь, иногда СМЖ [3]. Следует учитывать, что ЦПД ВВО в отличие от ВПГ развивается медленно и достигает максимума к 15–21-м суткам [3, 4].

Для выявления антигена и специфических IgM и IgG против ВВО используют МФА и ИФА (табл. 2.3.19). Разработаны также методы ПЦР-диагностики [1].

Профилактика и методы борьбы. Предупредительные мероприятия включают своевременную изоляцию больных и разобщение лиц, контактировавших с ними. Больных ветряной оспой изолируют, как правило, на дому на 9 сут с момента начала заболевания. Дети в возрасте до 7 лет, бывшие в контакте с больным ветряной оспой, не болевшие ранее этой инфекцией и посещающие детские учреждения, разобщаются на 21 день с момента контакта. При знании точной даты контакта разобщение проводят с 11-х суток контакта. Приём в детские учреждения новых детей, не болевших ветряной оспой, и перевод контактного в других учреждения запрещён.

Японскими исследователями была разработана живая аттенуированная вакцина против ветряной оспы [10]. В США вакцинация против ветряной оспы введена в Национальный календарь прививок в 1996 г.

В России прививка против ветряной оспы пока ещё не проводится. Ожидается, что в ближайшее время такая вакцина будет зарегистрирована и в России.

Опоясывающий герпес (Herpeszoster) — инфекционное заболевание, возникающее в результате реактивации латентного ВВО, характеризующееся воспалением задних корешков спинного мозга и межпозвоночных ганглиев (или ганглиев некоторых черепно-мозговых нервов) и появлением везикулёзных высыпаний на коже по ходу поражения чувствительных нервов, а также сопровождающееся лихорадкой и общей интоксикацией.

Этиология и патогенез. Возбудитель заболевания — вирус *Varicella-Zoster*, который по своим характеристикам полностью идентичен ВВО (HHV-3). Опоясывающий герпес возникает в результате реактивации вируса *Varicella-Zoster*, сохраняющегося в латентном состоянии в спинномозговых и черепных ганглиях. На

Таблица 2.3.19

Материалы, используемые при лабораторной диагностики ветряной оспы и опоясывающего герпеса

Метод	Состав биопробы	Время после заражения, сут
ИФА для выявления специфических противовирусных IgM и IgG	Кровь из вены в стерильной пробирке	2
Расширенный ИФН-статус (с определением чувствительности к иммуномодуляторам и ИФН)	Кровь из вены в стерильной пробирке с 0,1 мл гепарина	7–8
Иммунный статус: клеточный иммунитет; IgM, IgG, IgA; фагоцитоз	Кровь из вены (4 мл) в сухой пробирке плюс кровь из вены (4 мл) в пробирке с 0,1 мл гепарина	7–8
Цитокиновый спектр (от 1 до 10 цитокинов)	Кровь из вены (3 мл) в стерильной пробирке с 0,1 мл гепарина	7–8

ранних стадиях в ганглиях развивается острое воспаление, которое распространяется на задние корешки.

Из клеток спинномозгового ганглия вирус распространяется по ходу чувствительного нерва в кожу, где и проникает в клетки эпидермиса. Образование везикул в эпидермисе происходит по тем же закономерностям, что и при ветряной оспе.

Реактивация латентного вируса и развитие клинических проявлений опоясывающего герпеса могут быть спровоцированы различными факторами: переохлаждение, стрессовые состояния, физические травмы, системные заболевания (например, болезнь Ходжкина), приём иммунодепрессантов и т.п.

Эпидемиология. Заболевание встречается в спорадических случаях у лиц любого возраста, но чаще после 50 лет, ранее перенёсших ветряную оспу. Для окружающих лиц больные опоясывающим герпесом малозаразны, но у детей, ранее не болевших и контактировавших с больными опоясывающим герпесом, может развиться типичная ветряная оспа. В отдельных случаях ветряная оспа может быть и у контактировавших неиммунных взрослых. Лица, перенёсшие опоясывающий герпес, повторно заболевают редко.

Клиническая картина. Заболевание сопровождается лихорадкой, температура тела повышается до 38–39 °С. В начале заболевания возникают боль и гиперестезия в области кожных сегментов, иннервируемых поражённым чувствительным нервом. Через несколько дней на этом месте появляется сыпь в виде скопления везикул на эритематозном фоне. Сыпь чётко отграничена срединной линией.

Тяжесть заболевания и распространённость сыпи бывают разные. В течение нескольких дней продолжают появляться новые везикулы. Они подсыхают и образуются корки, которые отпадают в течение 2–3 нед. Пигментация может сохраняться на продолжении жизни [11].

Как отдельную клиническую форму опоясывающего герпеса выделяют синдром Ханта — опоясывающий герпес уха (Herpeszoster oticus), возникновение которого связано с внедрением вируса в ганглии слухового нерва и коленчатый ганглий лицевого нерва, что приводит к появлению сильной ушной боли, тугоухости, головокружению и параличу лицевого нерва.

Большинство больных выздоравливают без остаточных явлений. Однако постгерпетическая невралгия может сохраняться месяцами и годами, особенно в пожилом возрасте [5, 7, 11].

Диагностика. Диагноз опоясывающего герпеса в типичных случаях не представляет трудностей.

Дифференциальная диагностика проводится прежде всего с простым герпесом, а также поражениями кожи при системных заболеваниях.

Лабораторная диагностика аналогична той, которая проводится при ветряной оспе. В действительности используется редко.

Профилактика. Профилактические мероприятия в очаге не проводятся.

Литература

1. *Баринский И.Ф., Бакаев В.В., Посевая Т.А. и др.* Подбор праймеров и их использование в ПЦР для диагностики инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса и цитомегаловируса // Вопр. вирусол. — 1994. — № 6. — С. 245–247.
2. *Баринский И.Ф., Каспаров А.А., Лазаренко А.А. и др.* Терапевтическое действие вакцины как средство иммунокоррекции при хронических вирусных инфекциях // Иммунология. — 2003. — Т. 24. — № 6. — С. 356–359.
3. *Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А. и др.* Герпес: этиология, диагностика, лечение. — М.: Медицина, 1986. — 289с.
4. *Львов Н.Д.* Герпесвирусы — лимфопролиферативная иммунодефицитная патология человека // В сб.: Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций / Ред. Д.К. Львов, Л.В. Урываев. — М., 2011. — С. 108–120.
5. *Araujo L.Q., Macintyre C.R., Vujacichi C.* Epidemiology of Herpes zoster and pod-herpetic neuralgia in Australia Asia and South America // Herpes. — 2007. — V. 14. — Suppl. 2. — P. 40A–44A.
6. *Arvin A.* Aging, immunity and the varicella-zoster virus // New Engl. J. Med. — 2005. — V. 352. — P. 2266–2267.
7. *Dworkin R.H., Johnson R.W., Breuez J. et al.* Recommendation for management of Herpes Zoster // Clin. Infect. Dis. — 2006. — V. 44. — Suppl. 1. — P. 51–56.
8. *Gershon A.A., Takahashi M., Seward J.F.* Varicella Vaccine // In.: Vaccine / Eds. S.A. Plotkin, W.A. Orenstein, P.A. Offit. — 5th ed. — Philadelphia: Saunders, 2008.

9. *Levin M.J., Cai G.Y., Manchek M.D. et al.* Varicella-zoster virus DNA in cells isolated from human trigeminal ganglia // J. Virol. — 2003. — V. 78. — P. 6979–6987.
10. *Reynolds M.A., Chaves S.S., Harpez R. et al.* The impact of the varicella vaccination program of Herpes Zoster epidemiology in the United States: a review // J. Infect. Dis. — 2008. — V. 197. — P. 5224–5227.
11. *Schmader K.E., Dworkin R.H.* Natural history and treatment of Herpes zoster // J. Pain. — 2008. — V. 9. — № 1. — P. 53–59.

2.3.3.1.3. Инфекции, вызываемые герпесвирусом человека 4-го типа (HHV-4): болезнь Эпштейна—Барр, инфекционный мононуклеоз, назофарингеальная карцинома, лимфома Беркитта (*Баринский И.Ф., Чешик С.Г., Львов Н.Д.*)

Герпесвирус 4-го типа, или вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ) (*Herpesviridae*, *Lymphocryptovirus*), вызывает три заболевания: инфекционный мононуклеоз, лимфому Беркитта, назофарингеальную карциному, при этом в странах с умеренным климатом распространен инфекционный мононуклеоз, в условиях тропиков выявляется лимфома Беркитта, а в КНР — назофарингеальная карцинома [3].

Инфекционный мононуклеоз (*Mononucleosis infectiosa*) — острое заболевание, вызванное ВЭБ, проявляется лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией, поражением ротоглотки, увеличением печени и селезёнки, характерными изменениями крови.

Этиология и патогенез. Возбудитель инфекционного мононуклеоза — ВЭБ — лимфотропный вирус, входящий в сем. *Herpesviridae* (HHV-4). ВЭБ содержит ряд специфических антигенов: вирусный капсидный антиген, ядерный антиген, ранний антиген и мембранный антиген.

ВЭБ малоустойчив во внешней среде, быстро погибает под действием высоких температур и дезинфицирующих растворов, не выделяется с предметов окружающей среды.

Возбудитель проникает в верхние отделы дыхательных путей, внедряется в эпителиальные клетки и лимфоидную ткань ротоглотки и носоглотки, в которых развивается воспалительный процесс. Слизистая оболочка становится отёчной, увеличиваются миндалины, лимфатические узлы.

После первоначальной репликации в носоглотке вирус попадает в кровь и инфицирует В-лимфоциты, индуцируя секрецию иммуноглобулинов. Среди антигенов, к которым специфичны эти иммуноглобулины, — антигены бычьих и бараньих эритроцитов. АТ к этим антигенам называются *гетерофильными*. Выявление гетерофильных АТ рассматривается как важный диагностический критерий инфекции ВЭБ.

В семействе герпесвирусов ВЭБ является уникальным, так как он может вызывать не цитолиз, а размножение поражённых клеток — В-лимфоцитов [2, 3]. ВЭБ способен к длительной персистенции в них.

Трансформированные вирусом В-лимфоциты становятся мишенью многокомпонентного иммунного ответа. Гуморальный иммунный ответ может быть использован для выявления первичной инфекции. Важная роль в преодолении острой фазы инфекции принадлежит клеточному иммунному ответу. Количество и активность Т-лимфоцитов возрастает, в периферической крови обнаруживают атипичные мононуклеары — крупные клетки с широкой базофильно-окрашенной цитоплазмой. Специфические Т-киллеры, мишенью действия которых является вирусный антиген на поверхности лимфоцитов, а также Т-супрессоры, которые тормозят пролиферацию и дифференциацию В-лимфоцитов, препятствуют размножению заражённых клеток [2, 3]. У переболевших людей обнаруживаются вируснейтрализующие АТ, которые также предотвращают инфицирование интактных В-лимфоцитов.

После первичного инфицирования ВЭБ остаётся в организме хозяина пожизненно. Этот вирус в любое время может быть выделен из ротоглотки у 15–25% здоровых ВЭБ-позитивных людей. Реактивация ВЭБ в отличие от вируса простого герпеса или ветряной оспы обычно протекает субклинически.

Эпидемиология. Источником инфекции служит человек с бессимптомной или манифест-

ной формой инфекции, а также вирусовыделитель. Вирус выделяется во внешнюю среду с последних дней инкубации и на протяжении 16 мес. после первичной инфекции.

Механизм передачи инфекции — аэрозольный, путь передачи — воздушно-капельный. Нередко вирус выделяется со слюной, поэтому возможно заражение контактным путём (при поцелуях, через руки и т.д.). Возможна передача инфекции при трансфузии крови.

Инфекционный мононуклеоз распространен повсеместно. Чаще встречается в спорадических случаях. Возможны небольшие локальные вспышки.

Заболевание встречается на протяжении всего года, несколько реже — в летние месяцы. Естественная восприимчивость к инфекции высока, преобладают бессимптомные формы инфекции. Инфицирование чаще происходит в детском возрасте. В последние годы наблюдается рост заболеваемости инфекционным мононуклеозом.

Клиническая картина. Инкубационный период колеблется в довольно широких пределах — от 4 до 49 сут.

Симптоматика инфекционного мононуклеоза весьма разнообразна, и нередко он протекает под маской других заболеваний. Заболевание может начинаться по-разному, но часто остро, с повышения температуры тела до 38–39 °С, появления головной боли и боли в горле. Лихорадка может быть самой разнообразной. Продолжительность лихорадочного периода колеблется от 4–8 сут до 1 мес. и более.

Наиболее постоянные симптомы заболевания, играющие важную диагностическую роль, — лимфаденопатия, ангина, увеличение печени и селезёнки, изменения в картине крови.

Лимфаденопатия — постоянный симптом инфекционного мононуклеоза. Увеличиваются все группы лимфоузлов, но в большей степени шейные.

Вторым кардинальным симптомом этой болезни является поражение рото- и носоглотки. Миндалины гиперемированы и отечны, на них обнаруживаются налёты. Из-за отёка ротоглотки рот открыт, больному трудно дышать. Выраженный отёк глотки может привести к обструкции дыхательных путей. Изменения в ротоглотке держатся 10–14 сут.

К концу 1-й недели заболевания наступает период разгара, когда все клинические синдромы выражены наиболее ярко: общетоксические явления, ангина, лимфаденопатия, гепатолиенальный синдром.

Важное диагностическое значение имеет клинический анализ крови. На первой неделе болезни общее количество лейкоцитов крови обычно в норме или слегка повышено, возможна умеренная нейтропения. К началу 2-й недели в крови циркулирует множество В-лимфоцитов, часть из которых содержит ВЭБ, развивается абсолютный лимфоцитоз. В этот период характерны для инфекционного мононуклеоза атипичные мононуклеотиды в разном количестве, но не менее 10–12%.

Иногда на 2-й неделе появляется розовая пятнисто-папулёзная сыпь, напоминающая сыпь при краснухе. Возможна лекарственная сыпь, особенно если в лечении применялся ампициллин.

Выздоровление наступает медленно, долго может сохраняться астения.

Диагностика. Дифференциальную диагностику надо проводить с дифтерией, ангинами, лимфогранулематозом и лимфолейкозом, а также ЦМВ-инфекцией, вирусными гепатитами, псевдотуберкулёзом, ВИЧ-инфекцией.

Лабораторная диагностика. Каждый случай ВЭБ-инфекции как причины инфекционного мононуклноза следует подтверждать лабораторно.

В практической работе чаще всего используются серологические методы диагностики. В прошлом (да и сейчас) для лабораторной диагностики инфекционного мононуклеоза использовались серологические реакции, основанные на определении гетерофильных АТ. Среди наиболее известных — реакция Пауля—Буннеля с эритроцитами барана (диагностический титр 1:32) и более чувствительная реакция Гоффа—Бауэра с эритроцитами лошади. Гетерофильные АТ появляются уже в острой период болезни, к концу 1-й недели. Выявление гетерофильных АТ в сыворотке крови больных

позволяет в определённой мере исключить цитомегаловирусную природу инфекционного мононуклеоза. Вместе с тем следует отметить недостаточную специфичность этих реакций.

Поэтому в настоящее время широко применяют ИФА, направленный на определение специфических АТ против ВЭБ [3]. Различное качество АТ, их разновременное появление позволяют по одному образцу сыворотки крови лабораторно подтвердить первичную ВЭБ-инфекцию. Для этого одновременно определяют АТ к капсидному антигену (IgM и IgG), к раннему антигену (IgG) и АТ к ядерному антигену (IgG).

В острый период инфекции обнаруживаются IgM к вирусному антигену капсида (они появляются ещё в инкубационном периоде и исчезают через 1–2 мес. от начала болезни). IgG к раннему антигену появляются в острой стадии заболевания и исчезают через 3–6 мес. от начала болезни. В большинстве случаев обнаружение АТ к раннему антигену — признак активной инфекции. IgG к ядерному антигену образуются медленно, начинают выявляться через 2–4 мес. от начала заболевания и сохраняются в течение всей жизни. Таким образом, обнаружение IgM к капсидному антигену — надёжный диагностический критерий первичной ВЭБ-инфекции.

Повышение титра АТ к раннему антигену в присутствии АТ к ядерному антигену считается указанием на возможную реактивацию вируса.

В лабораторной диагностике ВЭБ-инфекции используется также ПЦР, направленная на выявление ДНК возбудителя [3].

Профилактика. Специфическая профилактика инфекционного мононуклеоза не разработана. Больных изолируют на срок лихорадочного периода, госпитализируют по клиническим показаниям. За лицами, общавшимися с больными, устанавливают наблюдение в течение 20 сут с последнего дня контакта.

Лимфома Беркитта и назофарингеальная карцинома. Злокачественное течение инфекции, вызванной ВЭБ, может проявиться развитием лимфомы Беркитта (В-клеточной лимфомы) или назофарингеальной карциномы.

Лимфома Беркитта распространена в странах Центральной Африки и Океании среди детей и юношей. Опухолевым процессом поражается верхняя челюсть с возможным вовлечением слюнных желёз, щитовидной железы и других органов. При своевременной диагностике и комплексном интенсивном лечении возможно излечение больного.

Таблица 2.3.20

Материалы, используемые при лабораторной диагностике ВЭБ-инфекции

Метод	Состав биопробы	Время после заражения, сут
ИФА для выявления специфических противовирусных IgM и IgG	Сыворотка крови, которую собирают из вены в стерильную пробирку	2
ПЦР	Любой биологический материал; как правило, кровь из вены в стерильной пробирке с 0,1 мл гепарина	До 4

Назофарингеальная карцинома в основном поражает мужское население КНР. Она локализуется на латеральной стороне полости носа или в области среднего носового хода, быстро прорастает в носоглотку и даёт метастазы. Клетки опухоли содержат множественные копии интегрированного с ДНК генома ВЭБ, в ядрах клеток появляется ядерный антиген [3].

Диагноз ставят на основании получения характерных гистологических данных. Для выявления вирусной ДНК в опухолевых клетках применяется метод молекулярной гибридизации. При работе с биопсийным материалом используют также и другие методы — МФА, ПЦР, ИФА. В крови заболевших выявляют АТ к капсидному антигену сначала класса М, затем — класса G. Позднее обнаруживают АТ к ранним антигенам и ядерному антигену (табл. 2.3.20).

Литература

1. *Баринский И.Ф., Каспаров А.А., Лазаренко А.А. и др.* Терапевтическое действие вакцины как средство иммунокоррекции при хронических вирусных

инфекциях // Иммунология. — 2003. — Т. 24. — № 6. — С. 356–359.
2. *Davidson A.J., Eberle R., Hayward G.S. et al.* Family Herpesviridae // In: Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / Eds. C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff et al. — Elsevier Academic Press, 2005. — P. 193–212.
3. *Murray P.G., Young L.S.* Epstein—Barr virus infection: basis for malignancy and potential therapy // Expert Rev. Mol. Med. — 2000. — V. 19. — P. 187–194.

2.3.3.1.4. Инфекции, вызываемые герпесвирусом человека 5-го типа (HHV-5): цитомегаловирусная инфекция (*Чешик С.Г., Львов Н.Д.*)

Инфекция, вызываемая герпес-вирусом 5-го типа (HHV-5 — human herpesvirus 5) (*Herpesviridae*, *Cytomegalovirus*), или ЦМВ-инфекция, — антропонозное вирусное заболевание, характеризующееся многообразием клинических проявлений, полигистиотропностью с образованием в тканях и органах цитомегалов (гигантских клеток с внутриядерными включениями) и являющееся в настоящее время важной проблемой здравоохранения. Вирус изолирован M.G. Smith из слюнных желёз, а также W.A. Rowe и соавт. из аденоидов в 1956 г. [1, 7].

Наиболее существенными направлениями в изучении этой проблемы являются:

- ЦМВ-инфекция в биологической системе мать–плацента–плод;
- ЦМВ-инфекция у лиц с трансплантированными органами и тканями;
- ЦМВ-инфекция у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Обладая полигистиотропностью, ЦМВ обусловливает многообразие клинических форм болезни с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем организма. Это обстоятельство придаёт проблеме цитомегалии междисциплинарный характер.

Цитомегалию рассматривают и как оппортунистическую инфекцию. Это означает, что ЦМВ может существовать длительное время в организме человека, ничем не обнаруживая себя и не вызывая каких-либо патологических процессов. Только при нарушении равновесия между организмом человека и вирусом, что происходит при ослаблении факторов защиты, вирус начинает интенсивно размножаться и может вызвать поражение различных органов [8]. ЦМВ, будучи условным патогеном, как и остальные герпесвирусы человека, при иммунодефицитных состояниях биологического индивидуума может вызывать генерализованные заболевания с тяжёлыми поражениями внутренних органов, часто заканчивающиеся гибелью пациентов.

Этиология. ЦМВ человека принадлежит к отр. *Herpesvirales* сем. *Herpesviridae* подсем. *Betaherpesvirinae*, имеет видовое официальное название HHV-5, или ЦМВ (*Cytomegalovirus*) (обычное название), и поражает только человека. ЦМВ характеризуется:

- медленной репликацией: для формирования инфекционного вириона в клеточной культуре требуется 72 ч, в то время как, например, для ВПГ достаточно 18 ч; по той же причине для ЦМВ-инфекции характерен длительный инкубационный период;
- относительно низкой патогенностью, что является результатом длительной эволюции и адаптации вируса к организму человека;
- способностью подавлять клеточный иммунитет из-за репликации вируса в клетках иммунной системы;
- пожизненной персистенцией в организме хозяина, поэтому добиться эрадикации вируса из организма невозможно — геном вируса всё равно остаётся [5];
- периодической реактивацией, протекающей, как правило, на субклиническом уровне.

Эпидемиология. Цитомегалия — одна из наиболее распространённых инфекций человека и встречается повсеместно. Сероэпидемиологические исследования показали, что выявление АТ к ЦМВ повышается с возрастом, хотя ясно, что темп приобретения инфекции широко варьирует в разных популяциях и связано это с географическими, этническими и социально-экономическими особенностями. Первичное инфицирование чаще происходит в детском возрасте. Поэтому большинство взрослого населения уже инфицировано ЦМВ. Показано, что частота выявления АТ к ЦМВ среди женщин детородного возраста в разных странах ва-

рьирует от 40 до 100%. В России примерно 90% женщин инфицировано ЦМВ.

Источником инфекции служит инфицированный человек. Вирус может содержаться в моче, носоглоточном секрете, секрете шейки матки и влагалища, сперме, молоке, слезах, слюне, крови, амниотической жидкости, которые служат факторами передачи ЦМВ.

Вирус попадает в организм человека различными путями:

- гематогенно (при внутриутробном инфицировании, гемотрансфузиях, трансплантации органов и тканей);
- перкутанно (при прохождении родовых путей матери);
- перорально (при инфицировании в родах, грудном вскармливании, поцелуях);
- аэрогенно;
- контактно-бытовым (контакт с секретами и экскретами, оседающими на игрушках, предметах обихода);
- половым.

Конкретные способы передачи ЦМВ от человека к человеку не всегда очевидны. Всё же орофарингеальный — наиболее частый путь проникновения вируса. ЦМВ несильно контагиозен, так как распространение инфекции требует тесного или интимного контакта с инфицированными секретами.

Принято различать врождённую и приобретенную ЦМВ-инфекцию. Врождённая ЦМВ-инфекция — это результат, как правило, трансплацентарной передачи вируса от матери с первичной или реактивированной инфекцией, и она возникает антенатально. В различных странах мира, по данным разных исследователей, она колеблется от 0,06 до 14,0%.

Патогенез. Определяется взаимодействием между вирусной репликацией и иммунным ответом хозяина. ЦМВ может реплицироваться в любых клетках организма человека, а ДНК ЦМВ можно идентифицировать в следующих типах клеток: эпителиальные, фибробласты, эндотелиальные, нейроглиальные, мышечные, лейкоциты, макрофаги.

Особо следует обратить внимание на репродукцию вируса в эндотелиальных клетках. Сосуды имеются в каждом органе. Поэтому из эндотелия ЦМВ может проникать в клетки паренхимы. При пересадке органов от серопозитивного донора вместе с этим органом переносится и ЦМВ.

Наиболее выраженные изменения выявляются при ЦМВ-инфекции в субпопуляции Т-лимфоцитов, уровень которых падает, в то же время уровень супрессоров/киллеров увеличивается. Снижается соотношение CD4/CD8 субпопуляций лимфоцитов, падает активность NK-клеток. Одновременно нарушается регуляция иммунного ответа вследствие повреждения системы интерлейкинов.

На патогенез ЦМВ-инфекции оказывает влияние ряд факторов: доза вируса, путь заражения, возраст пациента, генетические особенности, состояние иммунитета в момент заражения.

Для возникновения заболевания и его тяжести могут иметь значение такие факторы, как физиологическая иммунная недостаточность детей раннего возраста, иммунодефицит, обусловленный беременностью, антропогенные воздействия на окружающую среду, ятрогенные воздействия, ВИЧ-инфекция.

Механизм трансплацентарной передачи окончательно не изучен. Здесь, очевидно, имеют значение инфицирование плаценты и переход через плаценту к плоду заражённых вирусом лейкоцитов матери. Факторами риска внутриутробного заражения плода могут быть:

- наличие активной ЦМВ-инфекции у матери;
- высокий уровень виремии;
- иммунодефицитное состояние матери;
- повышенная проницаемость фетоплацентарного барьера.

Однако форма материнской инфекции — это главный патогенетический фактор врождённой инфекции [12].

Клиническая картина. Инкубационный период при ЦМВ-инфекции чаще продолжается 30–40 сут. Минимальный инкубационный период 2 нед., а максимальная инкубация достигает 3 мес. Первичная инфекция у иммунокомпетентных лиц чаще всего протекает бессимптомно, в субклинической форме.

При клинически выраженной ЦМВ-инфекции отмечается температурная реакция (38–40 °С),

длящаяся 2–3 нед., гепатомегалия, спленомегалия, аденопатия. Эти симптомы — обычные атрибуты манифестных форм ЦМВ-инфекции, и эту клиническую картину можно охарактеризовать как ЦМВ-мононуклеоз или ЦМВ-гепатит. Значительно реже у больных возникают интерстициальная пневмония, миокардит, перикардит, эзофагит, энтероколит, полирадикулоневрит, миелит, менингоэнцефалит, гемолитическая анемия, тромбоцитопения. У больных ВИЧ-инфекцией цитомегалия нередко проявляется ретинитом.

Описан *постперфузионный синдром*, развивающийся через 3–6 нед. после переливания свежей крови, содержащей ЦМВ, и характеризующийся лихорадкой, длящейся 2–3 нед., гепатитом различной тяжести с желтухой или без неё, атипичным лимфоцитозом и (иногда) сыпью.

У пациентов с трансплантацией органов или аллогенного костного мозга клиническое течение хотя и отличается разнообразием, но чаще бывает тяжёлым. Симптомы у пациентов с трансплантацией органов возникают в основном через 4–8 нед. после операции. Острое отторжение может способствовать возникновению манифестной формы ЦМВ-инфекции, или, напротив, ЦМВ-процесс может усилить отторжение. ЦМВ — важнейшая причина летальных исходов реципиентов трансплантированных органов [10].

Цитомегалия у беременных женщин. ЦМВ-инфекция у беременных протекает обычно в бессимптомной и у большинства — в латентной форме. Но при определённых условиях ЦМВ может реактивироваться. Такая реактивация, не проявляясь клинически, может вести к вертикальной передаче вируса и вследствие этого к самопроизвольным выкидышам, преждевременным родам, аномалиям развития, фетопатиям и заболеванию новорождённых. Поэтому женщины из групп риска нуждаются в вирусологическом мониторинге за маркёрами ЦМВ-инфекции и проведении иммунокорригирующей терапии при выявлении её активных форм [9].

У беременных женщин можно выделить три формы ЦМВ-инфекции [3]: первичная, возвратная и персистирующая. В каждой из этих форм выделяют по два варианта. Для первичной инфекции этими вариантами являются: манифестная форма, протекающая в виде мононуклеозоподобного синдрома, гепатита и др. (встречается редко), а также бессимптомная форма инфекции (встречается часто). Возвратная форма инфекции может быть обусловлена реактивацией или реинфекцией. При персистирующей форме инфекции выделяются две стадии: продуктивной репликации и латенции.

ЦМВ-инфекция, конечно, влияет на течение и исход беременности. Наблюдения показали, что у женщин с привычным невынашиванием беременности достоверно чаще диагностируется персистирующая форма инфекции. Установлена определённая корреляция между неразвивающейся беременностью и реактивированной формой ЦМВ-инфекции. Показана высокая коррелятивная связь реактивированной формы ЦМВ-инфекции с угрозой прерывания беременности в I триместре.

Необходимо обращать внимание на изменения плаценты при УЗИ. У беременных с изменениями в плаценте (отек, гиперплазия, утолщение, плацентит) активная форма ЦМВ-инфекции диагностируется в 2 раза чаще. Поэтому обнаружение изменений в плаценте при УЗИ является основанием для проведения лабораторного исследования на ЦМВ.

За беременными из группы риска проводится систематический вирусологический мониторинг в целях индикации ЦМВ. Целесообразные сроки её проведения: 8–12, 23–25, 33–35-я недели.

У детей, родившихся от матерей с активной ЦМВ-инфекцией, наблюдаются отставание в умственном развитии, нейромышечные нарушения (ДЦП), соматосенсорная недостаточность, проблемы со слухом и зрением, пороки развития.

Диагностика. Клиническая диагностика ЦМВ-инфекции представляет большие трудности в связи с многовариантностью этого заболевания и отсутствием патогномоничных симптомов. Каждый случай заболевания цитомегалией должен быть подтверждён лабораторно. Поэто-

му специфическая лабораторная диагностика ЦМВ-инфекции приобретает особое значение.

Лабораторная диагностика ЦМВ-инфекции основывается на различных методах выявления возбудителя, его антигенов, специфических АТ, характерных морфологических изменений, идентификации вирусной ДНК. Методов много, но нет ни одного универсального, с помощью которого можно было бы решить все диагностические задачи. Существующие методы диагностики имеют разную ценность в зависимости от целей исследования.

К наиболее клинически значимым относятся вирусологические методы, цель которых — изоляция вируса или детекция его антигенов, а также серологические методы, направленные на раздельное определение специфических IgM и IgG. В последнее время в диагностике ЦМВ-инфекции находит всё более широкое применение молекулярно-генетический метод определения ДНК ЦМВ [11].

Материалом для выделения вируса обычно служит моча, слюна, кровь, а также секционный материал. Изоляция вируса чаще всего ведётся на культуре фибробластов человеческого эмбриона. Однако практичнее использовать быстрый культуральный метод: культура фибробластов лёгких эмбриона человека заражается слюной, мочой, кровью и через 48 ч инкубации проводится определение антигенов ЦМВ. Для детекции антигенов применяются МАТ к предраннему антигену pp72 и к структурному белку тегумента — pp65 [2]. Детекция антигена проводится с помощью НМФА. В тех же материалах, а также в соскобах из шейки матки идентифицируют ДНК ЦМВ в ПЦР. Специфические АТ классов M и G выявляют с помощью ИФА или МФА (табл. 2.3.21).

Сочетание вирусологических и серологических методов является оптимальным, поскольку позволяет не только диагностировать ЦМВ-инфекцию, но и определить её активность.

Разумеется, лабораторные методы диагностики позволяют диагностировать инфекцию, однако этиологическая роль вируса устанавливается на основании корреляции результатов лабораторных и клинических методов исследования.

Таблица 2.3.21

Материалы, используемые при лабораторной диагностике ЦМВ-инфекции

Метод	Состав биопробы	Время после заражения, сут
Вирусологический	Кровь, слизь, слюна, моча, слёзная жидкость, СМЖ и др.	До 15
ИФА для выявления специфических противовирусных IgM и IgG	Сыворотка крови, которую собирают из вены в стерильную пробирку	2
ПЦР	Слюна, моча, кровь из вены в стерильной пробирке с 0,1 мл гепарина и др.	До 4

Важным представляется правильная интерпретация результатов лабораторного исследования, их использование в определении отдельных форм ЦМВ-инфекции у женщин репродуктивного возраста и беременных, в антенатальной диагностике, разграничении врождённой и перинатальной ЦМВ-инфекции.

Для диагностики первичной ЦМВ-инфекции основным является установление сероконверсии. Именно сероконверсия от отрицательных результатов исследования к появлению и нарастанию титра специфических АТ будет указывать на первичный характер инфекции. Первичная инфекция наблюдается приблизительно у 1–2% восприимчивых матерей, а риск внутриутробной инфекции достигает 50%. Поэтому в популяции женщин детородного возраста, насчитывающей 10% серонегативных, 1–2 случая первичной ЦМВ-инфекции будет приходиться на 1 тыс. беременных, а возможность врождённой инфекции, переданной от матери с первичной ЦМВ-инфекцией, будет соответствовать 1–2 случаям на 2 тыс. живорождённых новорождённых.

Реактивированная инфекция устанавливается в тех случаях, когда определяются специфические IgM в сочетании с IgG против ЦМВ, при этом у абсолютного большинства женщин выявляются и другие маркёры ЦМВ-инфекции.

Персистирующая форма ЦМВ-инфекции в стадии продуктивной репликации диагностируется, если имеются вирусовыделение и наличие специфических IgG при отсутствии IgM.

При латентной форме инфекции не происходит репродукции инфекционного вируса, а репликация вирусной нуклеиновой кислоты продолжается. Единственным указанием на данную форму инфекции является обнаружение анти-ЦМВ-IgG при отрицательных результатах исследования на другие маркёры ЦМВ-инфекции. Правда, обнаружение ДНК ЦМВ в ПЦР возможно. Состояние латенции обратимо.

Существенная часть диагностики — это выявление ЦМВ-инфекции у плода и новорождённого. В настоящее время в отдельных случаях проводится пренатальная диагностика ЦМВ-инфекции. Материал для исследования получают путём амнио- и кордоцентеза. Исследование амниотической жидкости включает выделение вируса на клеточной культуре с детекцией вирусного антигена или цитопатического эффекта и выявление ДНК ЦМВ в ПЦР. При исследовании крови изолируют вирус на клеточной культуре и определяют специфические IgM против ЦМВ.

На данный момент ещё нет чётко установившихся взглядов на целесообразность широкого или, напротив, ограниченного применения пренатальной диагностики ЦМВ-инфекции. Она проводится в тех случаях, когда имеется серьёзный риск развития ЦМВ-инфекции, особенно при первичной инфекции у матери, или когда у плода выявляется патология при УЗИ. Пренатальная диагностика проводится в различные сроки беременности, обычно во II триместре (16–30 нед.).

При диагностике ЦМВ-инфекции у новорождённых следует отличать врождённую инфекцию от перинатальной, которая классифицируется как приобретённая [4].

Это важно потому, что клиническая значимость и последствия врождённой и перинатальной инфекции неодинаковы. К перинатальной инфекции можно отнести случаи заражения плода во время родов и в неонатальный период.

Диагноз врождённой ЦМВ-инфекции следует признать правомочным, если присутствие вируса в организме новорождённого будет доказано в первые 3 нед. жизни прямыми методами [5]. Отрицательные результаты в эти сроки будут указывать на отсутствие врождённой ЦМВ-инфекции. Выделение вируса после 3 нед. жизни ребёнка может отражать как врождённую, так и перинатальную инфекцию.

Врождённая ЦМВ-инфекция в большинстве случаев протекает субклинически и только в 5–10% при рождении обнаруживают те или иные признаки заболевания. Поэтому для клинициста важно разграничить субклиническую форму инфекции и болезнь. При цитомегалии это большая проблема. Поэтому для обозначения формы инфекции, имеющей те или иные симптомы, следует пользоваться термином «врождённая цитомегаловирусная болезнь». Она может быть детерминирована, если имеются доказательства присутствия ЦМВ в организме и хотя бы один или несколько симптомов, которые свойственны ЦМВ-инфекции. В симптомокомплекс врождённой цитомегалии входят следующие признаки и лабораторные отклонения: петехии, пурпура, гепатомегалия, спленомегалия, желтуха при рождении, микроцефалия, хориоретинит, неврологические отклонения, внутричерепные кальцификаты, нарушения слуха, гипербилирубинемия (прямая), тромбоцитопения, повышение уровня АЛТ. При этом необходимо исключить другие заболевания, которые могли бы вызвать эти отклонения.

Чтобы установить диагноз перинатальной ЦМВ-инфекции, сначала надо исключить врождённую инфекцию, что определяется как отсутствие вирусной экскреции в течение первых 3 нед. жизни ребёнка.

Инкубационный период перинатальной ЦМВ-инфекции колеблется от 4 до 12 нед.

Вирус, приобретённый в результате перинатального инфицирования, не удаётся выделить ранее чем через 3 нед. от момента инфицирования. Поэтому ясно, что перинатальная инфекция диагностируется в пределах первых нескольких месяцев жизни (до 4 мес.).

Выявление первых случаев перинатального инфицирования возможно только по истечении 3 нед. жизни ребёнка. Если ребёнок ранее не

обследовался и доказательства присутствия вируса в организме впервые получены после месячного возраста, то разграничить врождённую и перинатальную инфекцию сложно [3].

В большинстве случаев перинатальная ЦМВ-инфекция не приводит к появлению клинических симптомов, однако у некоторых детей может развиться заболевание, угрожающее их жизни.

Профилактика. Для предупреждения внутрибольничного инфицирования необходимо соблюдение правил личной гигиены и санитарно-противоэпидемического режима. Система профилактики внутриутробного заражения предусматривает обследование женщин с отягощённым акушерским анамнезом и беременных с целью выявить активные формы ЦМВ-инфекции. Женщин с выявленной вне беременности ЦМВ-инфекцией готовят к очередной беременности, проводя иммунокорригирующую терапию. При наличии активной ЦМВ-инфекции во время беременности проводится лечение гипериммунным анти-ЦМВ-иммуноглобулиновым препаратом.

Для предотвращения парентерального инфицирования у недоношенных при гемотрансфузиях следует использовать кровь и её компоненты от серонегативных доноров.

При трансплантации органов доноры подлежат обследованию на цитомегалию: пересадка органов от серопозитивных лиц серонегативным реципиентам не допускается. Для профилактики ЦМВ-инфекции у реципиентов с пересажанными органами используется анти-ЦМВ-иммуноглобулин, а также химиопрепараты (ацикловир, ганцикловир).

Активная иммунизация против ЦМВ-инфекции продолжает разрабатываться.

Литература

1. *Львов Н.Д.* Герпесвирусы — лимфопролиферативная иммунодефицитная патология человека // В сб.: Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций / Ред. Д.К. Львов, Л.В. Урываев. — М., 2011. — С. 108–120.
2. *Макарова Н.Е., Кущ А.А., Иванова Л.А. и др.* Получение моноклональных антител к сверхранним белкам цитомегаловируса человека и их применение для выявления инфицированных клеток // Вопр. вирусол. — 1996. — Т. 41. — № 1. — С. 28–32.
3. *Чешик С.Г., Кистенева Л.Б., Стаханова В.М. и др.* Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин // Инф. бол. — 2005. — Т. 3. — № 2. — С. 31–36.
4. *Istas A.S., Demmler Y.J., Dobbins Y.J. et al.* Surveillance for congenital cytomegalovirus diseases: a report from the National Congenital Cytomegalovirus Disease Registry // Clin. Infect. Dis. — 1995. — V. 20. — № 3. — P. 665–669.
5. *Lombardi G., Stronati M.* Infezione congenita da cytomegalovirus // Minerva pediat. — 2005. — V. 57. — № 5. — P. 213–227.
6. *Mace M., Sisoeff L., Rudent A. et al.* A serological testing algorithm for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women // Prenat. Diagn. — 2004. — V. 24. — № 11. — P. 861–863.
7. *Mocarski E.S., Shenk T., Pass R.F.* Cytomegaloviruses // In: Fields virology / Eds. D.M. Knipe, P.M. Howley, D.E. Griffin et al. — Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007. — P. 2709–2772.
8. *Muller L., Klemm A., Weiss M. et al.* Active cytomegalovirus infection in patients with septic shock // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 10. — P. 1517–1522.
9. *Nigro G., Adler S.P., La Torre R. et al.* Passive Immunization during Pregnancy for Congenital Cytomegalovirus infection // New Engl. J. Med. — 2005. — V. 353. — № 13. — P. 1350–1362.
10. *Patel R., Snydman D.R., Rubin R.N. et al.* Cytomegalovirus prophylaxis in solid organ Transplant recipients // Transplantation. — 1996. — V. 61. — № 9. — P. 1279–1289.
11. *Saetta A., Agapitos E., Davaris P.S.* Determination of CMV in placentas. Diagnostic application of the polymerase chain reaction // Virchows Arch. — 1998. — V. 432. — № 2. — P. 159–162.
12. *Stagno S.* Cytomegalovirus // In: Infectious diseases of the fetus and newborn infant / J.S. Remington, J.O. Klein. — W.B. Saunders Company, 1995. — P. 312–353.

2.3.3.1.5. Инфекции, вызываемые герпесвирусом человека 6-го типа (HHV-6): внезапная экзантема, мононуклеозоподобный синдром, синдром хронической усталости

(*Баринский И.Ф., Чешик С.Г., Львов Н.Д.*)

Этиология. Вирус герпеса человека 6-го типа (HHV-6 — human herpesvirus 6) (*Herpesviridae*, *Roseolovirus*) был выделен в 1986 г. в США из

В-лимфоцитов крови пациентов с лимфопролиферативными (Т-клеточная лимфома, острая лейкемия, ангиоиммунобластоидная лимфаденопатия) и иммунодефицитными заболеваниями, включая СПИД [2, 3, 7]. Изначально назван В-лимфотропным вирусом человека (HBLV — human B-lymphotropic virus). Позднее показан преимущественный тропизм к Т-клеткам. Переименован в HHV-6.

HHV-6 содержит гены, гомологичные соответствующим последовательностям ЦМВ и ряду представителей подсем. *Alphaherpesvirinae*. Антигенных связей с другими герпесвирусами не обнаружено. Изолировано два варианта: HHV-6 A и HHV-6 B, отличающиеся по 9 генам [8]. Различаются между собой по клеточному тропизму *in vitro*, рестрикционному эндонуклеазному профилю, нуклеотидной последовательности, причастности к разным заболеваниям. Сегменты генома вариабельны в пределах 4–25% по группам. Процесс созревания HHV-6 отличается от такового у остальных герпесвирусов тем, что в клеточной мембране инфицированных им клеток отсутствуют вирусные гликопротеины. $CD4^+$-Т-лимфоциты инфицируются как вариантом HHV-6 A, так и HHV-6 B, тогда как $CD8^+$-Т-клетки эффективно инфицируются лишь HHV-6 A. Как и другие вирусы герпеса человека, HHV-6 способен к персистированию в организме хозяина после первичного инфицирования. Персистенция включает как собственно латентное состояние (отсутствует продукция инфекционного вируса), так и хроническую репликацию на низком уровне, происходящие в различных анатомических зонах. Если слюнные железы и ткань мозга — площадки для персистирования HHV-6, то латентное состояние характерно для моноцитов и ранних предшественников клеток красного костного мозга. Клетки пуповины плода свободны от латентной HHV-6, частой у МПК взрослых.

Предшественники клеток красного костного мозга содержат латентные геномы HHV-6. Этот вирус может быть реактивирован из латентного состояния суперинфекцией HHV-7, возможно, посредством трансактивирующего механизма. Существует ряд сообщений об интеграции генома HHV-6 в ДНК клетки-хозяина как *in vitro*, так и *in vivo* на концах хромосом 1, 17, 22. HHV-6 A — лимфогранулематоз, лимфоретикулёз, гемоцитобластоз, рассеянный склероз. HHV-6 B — внезапная экзантема новорождённых (*exanthema subitum*, или *roseola infantum*, или шестая болезнь). HHV-6 вызывает мононуклеоз с длительной лимфаденопатией. HHV-6 индуцирует у детей лимфопролиферативное заболевание с моноклональной пролиферацией В-клеток (дети от 3 мес. до 3 лет). HHV-6 — индуктор фульминантного гепатита. HHV-6 — проблема трансплантологии и гематрансфузии. Выделенный вирус по результатам ЭМ-исследований был отнесён к сем. *Herpesviridae* подсем. *Betaherpesvirinae*. Вирус отличен по структуре ДНК от аналогичных структур уже известных герпесвирусов, способных инфицировать человека.

HHV-6 может избирательно инфицировать культуру человеческих В-лимфоцитов с трансформацией их в крупные клетки с включениями в ядре и цитоплазме. В дальнейшем была показана его способность инфицировать Т-лимфоциты с фенотипом $CD3^+$ и $CD4^+$, глиальные и эпителиальные клетки [3].

Значение HHV-6 в патологии человека продолжает изучаться. Доказана этиологическая роль вируса в развитии внезапной экзантемы, эритемы новорождённых и синдрома хронической усталости [2, 3]. Выраженный тропизм HHV-6 к лимфоидным и глиальным клеткам указывает на его возможное этиологическое значение в индукции лимфопролиферативных и гематологических нарушений, а также иммунодефицитных состояний [2, 3].

HHV-6 может быть ответствен за часть заболеваний, протекающих с клиникой инфекционного мононуклеоза, а у больных с выраженным иммунодефицитным состоянием приводить к развитию энцефалита.

Эпидемиология. Источником инфекции являются как больные с манифестными формами заболевания, так и здоровые вирусоносители [2, 3].

Механизмы и пути передачи инфекции изучены недостаточно. По-видимому, механизм передачи — аэрогенный, а путями пере-

дачи инфекции являются воздушно-капельный и орально-оральный (HHV-6 нередко обнаруживается в слюне здоровых людей). Возможна передача инфекции при гемотрансфузиях, трансплантации органов, от инфицированной беременной женщины — вертикальная передача вируса плоду. Происходит инфицирование детей и после родов, вероятно, через слюну [3].

Инфекция широко распространена среди людей. Инфицирование HHV-6 происходит уже в раннем детском возрасте [3]. АТ у взрослых в возрасте до 40 лет наблюдались в 80–100% случаев, а количество серопозитивных лиц в возрасте 62–80 лет снижалось до 35%.

Заслуживают внимания данные японских исследователей об обнаружении серопозитивных к HHV-6 мартышек, шимпанзе, макак и других видов обезьян в зоопарках Японии и Индонезии, что, возможно, имеет эпидемиологическое значение.

Клиническая картина. У подавляющего большинства инфицированных HHV-6 формируется латентная инфекция. Однако описаны заболевания и клинические синдромы, при которых этиологическая роль HHV-6 считается установленной.

Внезапная экзантема — острое заболевание, поражающее детей раннего возраста, характеризующееся высокой лихорадкой, отсутствием местных симптомов, появлением краснухоподобной сыпи сразу после снижения температуры тела [4]. Инкубационный период предположительно составляет 5–15 сут. Начало болезни острое, температура тела повышается до 39–40 °С, держится 3–5 сут при отсутствии видимых причин. В начале заболевания, особенно во время подъёма температуры тела, возможны судороги. К 3-м суткам обычно появляется лейкопения с относительным лимфоцитозом. Часто отмечается лимфаденопатия шейных лимфатических узлов, может быть небольшое увеличение селезёнки. Температура тела, как правило, снижается критически на 4-е сутки, и при этом одновременно или через несколько часов появляется пятнистая или макулопапулёзная бледно-розовая сыпь, обильная на груди и животе и менее выраженная на лице и конечностях. Сыпь держится 2–3 сут, иногда — несколько часов. В этот период температура тела уже нормальная, самочувствие не нарушено. С HHV-6 связывают также возникновение розовой сыпи новорождённых, фатального гемофагоцитарного синдрома.

Мононуклеозоподобный синдром. Предполагают, что до 30% случаев инфекционного мононуклеоза, серонегативных по АТ к ВЭБ, обусловлены HHV-6. Вот почему диагноз инфекционный мононуклеоз следует рассматривать как синдромальный, пока не будет установлена его этиология.

Синдром хронической усталости, ассоциированный с HHV-6, наблюдается преимущественно среди взрослых лиц в возрасте 20–40 лет. Женщины заболевают в 2 раза чаще мужчин. Для этого синдрома характерны субфебрильная температура тела, боль в горле, небольшое увеличение шейных, затылочных и подмышечных лимфатических узлов, мышечная слабость, мигрирующие миалгии, артралгии, расстройства сна, раздражительность, повышенная физическая утомляемость и длительная усталость. Около 13% детей с онкологическими заболеваниями и 33% у пациентов с трансплантацией органов оказались ПЦР-положительными на HHV-6 B.

Рекомендуется включить ЦМВ и HHV-6 в дифференциальную диагностику у детей с онкологическими заболеваниями [6, 9].

Диагностика. Для диагностики и дифференциации применяется ПЦР [1, 7]. Возможно и выделение вируса на культурах [1, 6], лейкоцитов крови человека, а также исследование сывороток в ИФА для определения специфических IgM и IgG. Применяется метод определения вирусной ДНК в спинномозговой жидкости для диагностики энцефалита [5, 7].

Профилактика не разработана.

Литература

1. *Баринский И.Ф., Бакаев В.В., Посевая Т.А. и др.* Подбор праймеров и их использование в ПЦР для диагностики инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса и цитомегаловируса // Вопр. вирусол. — 1994. — № 6. — С. 245–247.
2. *Львов Н.Д.* Герпесвирусы — лимфопролиферативная иммунодефицитная патология человека // В сб.: Изучение эволюции вирусов в рамках

проблем биобезопасности и социально значимых инфекций / Ред. Д.К. Львов, Л.В. Урываев. — М., 2011. — С. 108–120.
3. *Emery V.C.* Human herpesviruses 6 and 7 in solid organ transplantant recipients // Clin. Infect. Dis. — 2001. — V. 32. — P. 1357–1360.
4. *Hall C.B., Long C.E., Schnabel X.C. et al.* Human Herpesvirus-6 infection in children. A perspective study of complications and reactivation // New Engl. J. Med. — 1994. — V. 331. — P. 432–438.
5. *Leong H.N., Tuke P.W., Tedder R.S. et al.* The prevalence of chromosomally integrated human Herpesvirus 6 genomes in the blood of UX blood donors // J. Med. Virol. — 1007. — V. 79. — P. 45–51.
6. *Safronetz D., Humar A., Tipples G.A.* Differentiation and quantitation of human Herpesviruses 6 A, 6 B and 7 by real time PCR // J. Virol. Methods. — 2003. — V. 112. — P. 99–105.
7. *Ward K.N., Leong H.N., Thiruchelvam A.D. et al.* Human Herpesvirus 6 DNA levels in cerebrospinal fluid due to primary infection on differ from those due to chromosomal viral integration and have implications for diagnoses of ephalitis // J. Clin. Microbiol. — 1007. — V. 45. — P. 1298–1304.
8. *Yamanishi K., Mori M., Pellett P.E.* Human Herpesviruses 6 and 7 // In: Fields virology / D.M. Knipe, P.M. Howley, D.E. Griffin et al. — Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. — 2007. — P. 819–845.
9. *Yel-Guardino S., Gowans K., Yen-Lieberman B. et al.* B-Herpesvirus in febrile children with cancer // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 4. — P. 579–585.

2.3.3.1.6. Инфекции, вызываемые герпесвирусом человека 7-го типа (HHV-7) (*Баринский И.Ф., Чешик С.Г., Львов Н.Д.*)

Вирус герпеса человека 7-го типа (HHV-7 — human herpesvirus 7) (*Herpesviridae*, *Roseolovirus*) изолирован в 1994 г. из $CD4^+$-Т-клеток и слюны здоровых людей и из мононуклеаров периферической крови пациентов с синдромом хронической усталости. Он был обнаружен в лимфоцитах и отнесен к лимфотропным вирусам [3]. Геном вируса на 61% гомологичен HHV-6. В одном из исследований было показано, что HHV-7 при совместном культивировании с HHV-6 может выполнять функцию вируса-помощника, активируя репликацию HHV-6.

Эпидемиология. Механизм и пути передачи инфекции, вероятно, соответствуют инфекции, вызываемой HHV-6. Поэтому можно предполагать аэрогенный механизм передачи инфекции, а пути — воздушно-капельный и орально-оральный. Возможно заражение при переливании крови и трансплантации органов. Степень изоляции HHV-7 у детей составляет: 0–11 мес. — 0%; 12–23 мес. — 50%; 24–35 мес. — 75%; старше 36 мес. — 100%, в контрасте с HHV-6, при котором сероконверсия отмечается в возрасте до 12 мес. [2]. Проведённое в Москве обследование доноров органов для трансплантации с применением метода ПЦР позволило выявить HHV-7 у 24,8% обследованных [1].

Инфекция, вызываемая HHV-7, широко распространена. Как показали сероэпидемиологические исследования, проведённые в США, 85% населения в возрасте старше 40 лет были серопозитивными.

Клиническая картина. Клинические проявления, обусловленные вирусом HHV-7, продолжают изучаться, и пока информации недостаточно. Видимо, HHV-7 является причиной *Exantema subitum*, но не прямо, а опосредованно, за счёт реактивации HHV-6 из латентного состояния (возможны взаимоотношения, напоминающие таковые у адено- и аденоассоциированных вирусов). HHV-7 селективно тропен к $CD4^+$-Т-клеткам. При взаимодействии HHV-7 и ВИЧ проявляется конкурирующий эффект за очерёдность инфицирования $CD4^+$-лимфоцитов.

Этиологическая роль HHV-7 ассоциируется с синдромом хронической усталости, в отношении которого имеется много неясностей. В клинической картине синдрома хронической усталости присутствуют признаки нарушения как психического, так и соматического статуса (снижение концентрации внимания, раздражительность, расстройство сна, субфебрильная температура тела, увеличение периферических лимфатических узлов, мышечная слабость, быстрая утомляемость и др.). Полагают, что HHV-7 взывает синдром хронической усталости совместно с HHV-6 [4].

Возможна причастность HHV-7 к экзантемным и пролиферативным заболеваниям.

Диагностика. Проводится серологическое обследование пациентов с использованием ИФА, а также индикация вирусного генома с помощью ПЦР [1].

Профилактика не разработана.

Литература

1. *Баринский И.Ф., Бакаев В.В., Посевая Т.А. и др.* Подбор праймеров и их использование в ПЦР для диагностики инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса и цитомегаловируса // Вопр. вирусол. — 1994. — № 6. — С. 245–247.
2. *Львов Н.Д.* Герпес-вирусы — лимфопролиферативная иммунодефицитная патология человека // В сб.: Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций / Ред. Д.К. Львов, Л.В. Урываев. — М., 2011. — С. 108–120.
3. *Emery V.C.* Human herpesviruses 6 and 7 in solid organ transplantant recipients // Clin. Infect Dis. — 2001. — V. 32. — P. 1357–1360.
4. *Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.C. et al.* Characteristics and acquisition of human Herpesvirus (HH 7) in factions in relation to infection with HH 6 // J. Infect. Dis. — 2006. — V. 193. — P. 1063–1069.

2.3.3.1.7. Инфекции, вызываемые герпесвирусом человека 8-го типа (HHV-8): саркома Капоши

(*Баринский И.Ф., Чешик С.Г., Львов Н.Д.*)

Герпесвирус человека 8-го типа (HHV-8 — human herpesvirus 8) (*Herpesviridae*, *Rhadinovirus*) был обнаружен в 1994 г. Y. Chang, выделен из кожных поражений больного саркомой Капоши, возникшей на фоне СПИДа [1]. Вирус является фактором риска развития саркомы Капоши, главным образом у ВИЧ-инфицированных пациентов [4]. Выявлена тесная связь вируса с первичной выпотной лимфомой (PEL — primary effusion lymphoma) или В-клеточной лимфомой полости тела (BCBL — body cavity B-cell), а также наиболее агрессивными вариантами мультицентрической болезни Кастельмана [1].

HHV-8 содержит последовательности генома, гомологичные онкогенным герпесвирусам — герпесвирусу обезьян-саймири и ВЭБ, а также последовательностям генов человека, осуществляющих контроль за пролиферацией клеток. HHV-8 подразделяется на три варианта — A, B, C — по различиям в нуклеотидных последовательностях субсегментов генома [9, 10]. HHV-8, так же как ВЭБ и ВПГ, инфицирует в первую очередь лимфоциты и ассоциирован с клеточной трансформацией и иммортализацией.

Этиология. HHV-8 относится к подсем. *Gammaherpesvirinae* сем. *Herpesviridae*.

У иммунокомпетентных лиц HHV-8 обычно опасности не представляет, но в случае стойкого снижения иммунитета (при ВИЧ-инфекции, иммунодефицитных состояниях после лучевой терапии и т.п.) возможно развитие саркомы Капоши. Так, в США, по данным статистики, у 45% лиц, имеющих смешанную ВИЧ/HHV-8 инфекцию, в течение 10 лет развилась саркома Капоши [4].

Эпидемиология. Источником инфекции, вероятно, являются лица как с манифестной, так и с бессимптомной инфекцией. У пациентов, инфицированных HHV-8, установлено присутствие вируса в клетках урогенитального тракта, предстательной железы и спермы.

На основании этого предполагается, что один из путей передачи инфекции — половой [8]. Возможны и другие пути инфицирования: использование загрязнённого медицинского инструментария, при пересадке органов, от матери ребёнку при родах [4].

HHV-8 распространён в странах Южной Америки, Африки, Южной Европы, Ближнего Востока неравномерно: в некоторых странах Африки до 100% населения инфицированы HHV-8 [4], в США и странах СНГ вирус распространён в значительно меньшей степени. По данным серологического обследования, у 1–3% доноров США обнаружены АТ к HHV-8, тогда как среди ВИЧ-инфицированных гомосексуалистов 30–50% имеют АТ против этого вируса [5]. Последний обнаруживается в слюне, что может определять соответствующий путь передачи.

Клиническая картина. Роль HHV-8 в патологии человека продолжает изучаться. В настоящее время вопросы клиники этой инфекции могут рассматриваться только применительно к саркоме Капоши. Первоначально саркома Капоши была описана у пожилых евреев и у итальянцев мужского пола, а в последующем — у африканцев. Саркома Капоши — мультифокальное заболевание с преимущественным поражением кожных покровов, а также с вовлечением внутренних органов и лимфатических узлов. Типы саркомы Капоши: классическая,

эндемическая, эпидемическая, иммуносупрессивно-посттрансплантационная, детская, СПИД-ассоциированная [5–7].

В последние годы саркома Капоши привлекает к себе особое внимание в связи с её развитием у больных ВИЧ-инфекцией. Поражаются различные участки ЖКТ (желудок, тонкая кишка, дистальная часть толстой кишки). Желудочно-кишечные поражения обычно бессимптомны, но возможны кровотечения, диарея, инвагинация.

У больных СПИДом саркома Капоши располагается преимущественно на нёбе. Заболевание начинается с появления пурпурно-красных безболезненных пятен, которые с прогрессированием патологического процесса превращаются в болезненные папулы.

Диагностика. Вирус репродуцируется в перевиваемых клеточных культурах KS-1, BC-3, BCBL-1, полученных из тканей больных саркомой Капоши, а также в первичных клетках эндотелия сосудов человека [4].

Для диагностики инфекции HHV-8 применяются ПЦР, ИФА и иммуноблоттинг [1]. Вирус крайне медленно репродуцируется в лейкоцитах человека, поэтому выделение HHV-8 применяется очень редко [5].

Профилактика не разработана. Рекомендуется избегать случайных половых контактов, пользоваться презервативами.

Литература

1. *Гурцевич В.Э., Яковлева Л.С., Галецкий С.А. и др.* Клинико-вирусологические особенности заболеваний, ассоциированных с вирусом саркомы Капоши // Инфекция и иммунитет. — 2001. — Т. 1. — № 2. — С. 151–160.
2. *Львов Н.Д.* Герпесвирусы — лимфопролиферативная иммунодефицитная патология человека // В сб.: Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций / Ред. Д.К. Львов, Л.В. Урываев. — М., 2011. — С. 108–120.
3. *Потапова Л.А., Косякова Н.П., Махнева Н.В. и др.* Вирус герпеса 8-го типа и его роль в патологии человека // Вопр. вирусол. — 2009. — № 6. — С. 18–23.
4. *Ablashi D.V., Chatlynne L., Thomas D. et al.* Prevalence of HHV-8 (KSHV) latent ant lytic IgG antibody in children: an international study // J. Hum. Virol. — 2000. — V. 3. — P. 261–269.
5. *Ablashi D.V., Chatlynne L., Whitman J.J. et al.* Spectrum of Kaposi's sarcoma associated Herpesvirus, or Human herpesvirus 8, diseases // Clin. Microbiol. Rev. — 2002. — P. 439–464.
6. *Bosch M., Strand K.B., Rose T.M.* The gamma herpesviruses: sequence comparisons // J. Virol. — 1998. — V. 72. — P. 8458–8459.
7. *Boshoff C., Weiss R.A.* Epidemiology and pathogenesis Kaposi's sarcoma — associated herpesvirus // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. — 2001. — V. 356. — P. 517–534.
8. *Cassar O., Blondt M.-L., Mohanna S. et al.* Herpesvirus 8 genotype E in patients with Kaposi sarcoma, Peru // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 9. — P. 1459–1462.
9. *Dourmishev L.A., Dourmishev A.L., Palmeri D. et al.* Molecular genetics Kaposi's sarcoma associated Herpesvirus (human Herpesvirus 8) epidemiology and pathogenesis // Microbiol. Mol. Biol. Rev. — 2003. — V. 67. — P. 175–212.
10. *Engels E.A., Atkinson J.O., Graubord B.I. et al.* Risk factors for human Herpesvirus infection among adults in the United States and evidence for sexual transmission // J. Infect. Dis. — 2007. — V. 62. — P. 199–207.
11. *Hayward G.S., Zong J.C.* Modern evolutionary history of the human KSHV genome // Curr. Top. Microbiol. Immunol. — 2007. — V. 312. — P. 1–42.
12. *Ishak M.O., Martins R.N., Mechado P.R. et al.* High diversity of HHV-8 molecular subtypes in the Amazon region of Brazil: evidence of an ancient human infection // J. Med. Virol. — 2007. — V. 79. — P. 1537–1544.
13. *Kadyrova E., Lacoste V., Duprez R. et al.* Molecular epidemiology of Kaposi's sarcoma — associated Herpesvirus / human Herpesvirus 8 strains from Russian patients with classic, postransplantant and AIDS-associated Kaposi's sarcoma // J. Med. Virol. — 2003. — V. 71. — P. 548–556.
14. *Mbuloiteye S.M., Pfeiffer R.M., Dolan B. et al.* Seroprevalence and risk factors for human Herpesvirus 8 infection, rural Egypt // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 4. — P. 586–591.
15. *Nascimento M.C., Sumita L.M., Souza V.U. et al.* Seroprevalence of Kaposi sarcoma — associated Herpesvirus and other serologic markers in the Brazilian Amazon // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 4. — P. 663–667.

2.3.3.2. Папилломатоз (см. пар. 1.2.1.3.8)

(*Маныкин А.А., Львов Д.К.*)

Папилломавирусы (HPV — human papillomavirus) относятся к сем. *Papillomaviridae*, включающему 16 родов (см. пар. 1.2.1.3.8).

Папилломатоз и дисплазии. HPV — причина эпителиальных повреждений, которые происходят в органе животного при инфицировании [9].

Хроническая HPV-инфекция развивается в том случае, когда HPV поражает нижние слои эпидермиса — базальные клетки, причём попадает вирус туда через травматические нарушения верхнего слоя. Механизм возникновения папиллом не выяснен, но предполагается, что экспрессия гена E5 в супрабазальных клетках, расположенных в среднем слое, может стимулировать продукцию цитокинов, активирующих рост базальных клеток, что и приводит к изменению структуры эпителия в целом [1].

Папилломы характеризуются утолщённым эпидермисом, а клетки папиллом — гипер- и паракератозом. Нижний слой эпидермиса транскрибирует низкий уровень вирусной РНК, в то время как репликация ДНК, высокий уровень экспрессии вирусных белков, а также созревание вирионов происходят в верхнем слое. Вирионы накапливаются в ядре и остаются там до тех пор, пока инфицированные клетки не начинают отделяться от слоя в окружающее пространство.

Клетки верхнего слоя, инфицированные HPV, при цитологическом исследовании имеют увеличенное, эксцентричное, пикнотическое ядро, окружённое просветлённой цитоплазмой с уплотнённой периферией (койлоцит) (рис. 2.3.21). На практике эти цитологические (а также гистологические) признаки HPV-инфекции используются при диагностике для определения степени дисплазии эпителиального слоя больного [3].

HPV может передаваться через контакты кожи инфицированного и здорового человека для кожных папиллом (бородавок) и через сексуальный контакт — для генитальных кондилом. При гетеросексуальных контактах заражение женщин от мужчин происходит в 3–4 раза реже, чем мужчин от женщин [10]. Наличие АТ к одному из серотипов HPV не гарантирует от заражения другими серотипами. В последние годы в Северной Европе и США наблюдается существенное увеличение числа орофарингеального рака, что стоит в прямой зависимости от роста HPV-позитивных случаев [4, 6, 8, 9, 13, 16, 18].

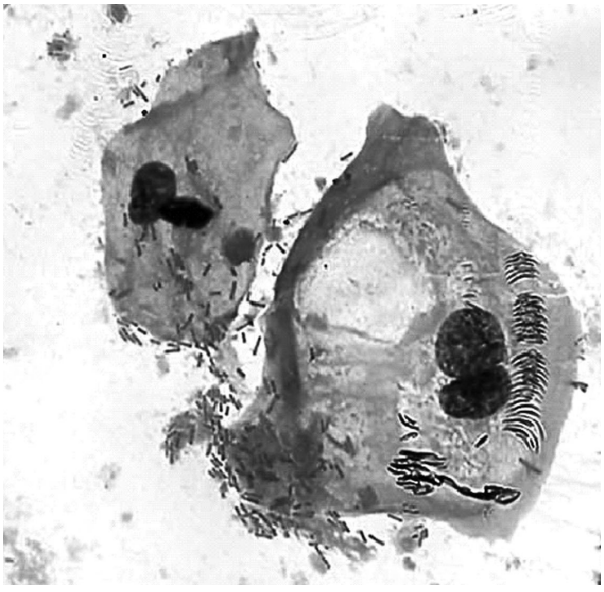


Рис. 2.3.21. ЭМ-фотография. Койлоцит — эпителиальная клетка, инфицированная HPV. Характерные признаки: пикнотическое ядро и просветлённая цитоплазма с уплотнённой периферией

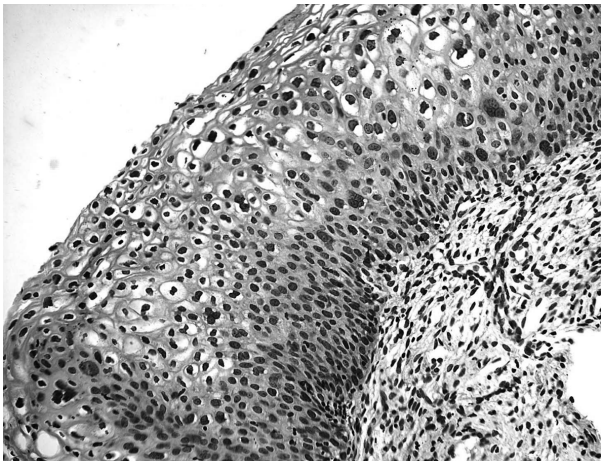


Рис. 2.3.22. ЭМ-фотография. Койлоциты на гистологическом срезе биопсии шейки матки. Видны клетки с крупным, часто двойным ядром и светлой цитоплазмой, что характерно для HPV-инфекции. *Окраска эозином и гематоксилином*

Карциномы. Различные типы HPV вызывают не только папилломатозы и дисплазии, но и служат причинами опухолей человека и жи-

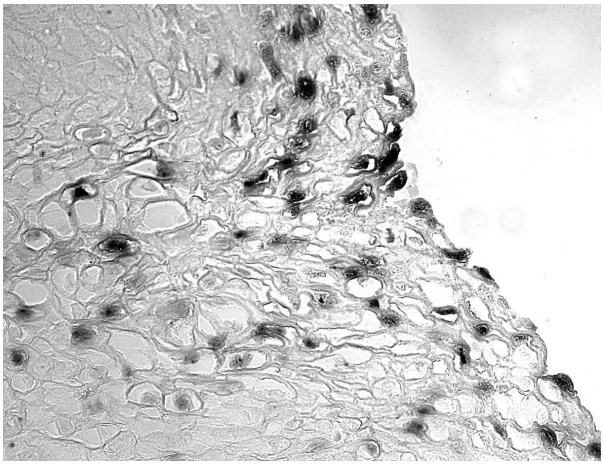


Рис. 2.3.23. ЭМ-фотография. Койлоциты на гистологическом срезе биопсии шейки матки. Проведено выявление ДНК вируса папилломы человека 16-го типа методом гибридизации *in situ*. Окрашенные ядра показывают локализацию ДНК HPV

вотных. Персистенция HPV-инфекции может происходить в течение многих лет и прогрессировать от умеренной к высокой дисплазии и, наконец, раку. При этом на любой стадии развития дисплазии и даже инвазивного рака наблюдается как торможение, так и полный регресс процесса [2].

По имеющимся оценкам, на сегодняшний день на 10 млн HPV-инфицированных женщин в мире приходится 1 млн случаев кондиломатоза, 1 млн дисплазий шейки матки, 55 тыс. карцином, 15 тыс. инвазивного рака шейки матки. Инвазивный рак шейки матки развивается у 0,15% женщин, инфицированных HPV [1, 19].

Важный параметр, который определяет развитие опухолевого процесса, — иммунный статус пациента. ВИЧ-инфицированные женщины попадают в группу высокого риска рака шейки матки, в случае если у них определен онкогенный генитальный HPV (например, 16-го, 18-го, 31-го или 33-го типа). В случае рака кожи у людей было показано, что солнечный свет — важный кофактор образования опухоли при кожной HPV-инфекции (5-го или 8-го типа). Такими кофакторами у пациенток с дисплазией шейки матки могут быть химические соединения, курение, сопутствующие инфекции, например ВПГ, ВЭБ, ЦМВ, хламидии и т.п.

Несмотря на то что ДНК HPV персистирует в форме эписомы в клетках эпидермиса, в абсолютном большинстве опухолей половых органов она присутствует в интегрированной в клеточный геном форме. Известны мишени для онкобелков E6 и E7 большой группы онкогенных HPV (клеточные регуляторные белки p53 и pRb), а также принципиальный механизм канцерогенеза рака шейки матки [1], однако до сих пор неясно, почему наблюдаются существенные отличия онкогенного потенциала HPV разных типов, если исходить из первичной структуры их геномов.

Показано, что Т-клеточный иммунный ответ играет важную роль на начальных стадиях HPV-инфекции, в то время как гуморальный иммунный ответ уменьшает распространение вируса по организму инфицированного и таким образом сужает возможности реинфекции [1]. Иммунная защита, по-видимому, типоспецифична, что позволяет объяснить наличие большого числа типов HPV.

Клиническая картина. Имеется большое количество негенитальных кожных бородавок, которые локализуются на руках, ногах и в других местах у человека и животных (табл. 2.3.22). Кожные бородавки чаще всего возникают у детей среднего и старшего возраста, а также у пожилых, реже — у взрослых, что объясняется более крепкой иммунной системой у взрослого человека. HPV-{1, 2, 4} обычно связаны с бородавками, локализованными на подошве стопы, кистях рук, ладонях, и устойчивы к лечению. С плоскими бородавками ассоциируются HPV-{3, 10, 28, 41}, а с красно-коричневыми бородавками — HPV-{5, 8} и других типов.

В таблице 2.3.23 представлены HPV, инфицирующие эпителий аногенитального тракта, генитальную кожу и слизистые, включающую вагинальный тракт, шейку матки и анальный канал. Кроме того, в таблицу включены вирусы, инфицирующие полость рта и гортань. Большинство генитальных бородавок вызвано инфекцией HPV-{6, 11}; там же обнаруживаются бородавки, вызванные HPV-16 и сходных типов. Рак шейки матки связан с HPV-инфекцией различных типов вируса, которые образуют три группы по онкогенному потенциалу.

Таблица 2.3.22

Типы HPV, ассоциирующиеся с кожными бородавками

Клинический тип	Локализация и характеристика	Ассоциированный тип HPV
Глубокие подошвенные бородавки	Подошва стопы; обычно одиночные	HPV-1
Простые бородавки	Чаще всего на кистях рук, обычно множественные	HPV-{2, 4}
Мозаичные бородавки	Стопы и ладони; устойчивы к лечению	HPV-2
Юношеские бородавки	Руки, лицо, внутренняя часть коленей; множественные	HPV-{3, 10, 28, 41}
Красно-коричневые пятнистые бородавки	Предрасположены к злокачественной трансформации под действием солнечного света	HPV-{5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19..25, 36..38, 47, 49}
Бугорковые бородавки (бородавки мясника)	На руках людей, работающих с мясом животных	HPV-7

Частота ассоциации ДНК HPV различных типов онкогенных вирусов с опухолями половых органов существенно зависит от типа вируса. Так, у женщин Европы и США HPV-16 типа служит причиной 50% рака шейки матки, HPV-18 — 14%, HPV-31 — 5%, HPV-45 — 8%.

Таблица 2.3.23

Клиническая ассоциированность типов HPV

Клиническая характеристика	Тип HPV (HPV)
Половые органы	
Субклинические инфекции	Все типы генитальных HPV
Экзофические кондиломы	HPV-{6, 11}
Плоские кондиломы (только шейки матки)	HPV-{6, 11, 16, 18, 31} и т.д.
Папулозис	HPV-{16}
Гигантские кондиломы	HPV-{6, 11}
Рак шейки матки	
Высокоонкогенные	HPV-{16, 18, 31, 45}
Среднеонкогенные	HPV-{33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 68}
Слабо- или неонкогенные	HPV-{6, 11, 26, 42..44, 53..55, 62, 66}
Рак влагалища	HPV-{16}
Рак пениса	HPV-{16}
Полость рта	
Фокальная эпителиальная гиперплазия	HPV-{13, 32}
Инфекция, вызванная генитальными типами HPV	HPV-{6, 11, 16}
Повреждения на губах	HPV-{2}
Прочие слизистые оболочки	
Респираторные папилломы	HPV-{6, 11}
Конъюнктивальные папилломы	HPV-{6, 11}

Диагностика. Диагностика HPV в настоящее время основана на молекулярных методах выявления вирусных ДНК [13]. Это объясняется тем, что вирус персистирует либо в виде эписомы, либо в клетках карцином и инвазивного рака, в виде линейной молекулы ДНК, интегрированной в геном клетки. Отсюда и предпочтение в выборе ДНК, а не антигенов HPV в качестве критерия диагностики. Наиболее надёжный и традиционный из молекулярных методов — гибридизация нуклеиновых кислот. Сегодня он носит название *метод «захвата»* и представляет собой плашку с лунками, в которых иммобилизованы зонды на различные типы ДНК HPV, причём зондами являются молекулы РНК, комплементарные определённым участкам ДНК конкретного HPV. После добавления в лунки выделенной из исследуемых образцов ДНК и гибридизации проводят выявление ДНК-РНК-дуплексов, которые и позволяют установить тип вируса. Этот метод отличается высокой воспроизводимостью результатов, а его чувствительность достаточна для определения такого уровня носительства вируса, когда возможно появление типичных клинических показаний (папилломы, дисплазии).

ПЦР также находит применение при диагностике HPV. Однако простые ПЦР-технологии менее приемлемы для диагностики по двум причинам: 1) вероятность гипердиагностики (т.е. выявления минимального, не вызывающего клинических изменений эпителия больного количества молекул ДНК HPV); 2) невозможность оценить эффективность лечения больного (т.е. количественного измерения вирусной нагрузки). В настоящее время эти недостатки могут быть устранены введением в практику количественных подходов на основе ПЦР-РВ. Следует заметить, что морфологические методы диагностики HPV-инфекции не заменяются широким использованием молекулярно-генетических, а служат необходимым дополнением и очень нужным подспорьем при постановке диагноза. Особенно велико их значение при обосновании степени дисплазии, предрака и инвазивного рака эпителия.

До введения в практику диагностики HPV-инфекции молекулярно-генетических методов лишь *гистологические исследования* (рис. 2.3.22) позволяли внести окончательную ясность при вынесении заключения, прежде всего в отношении опухолей. Вместе с тем в последние годы происходит совмещение (или, точнее, объединение) молекулярных и морфологических методов в единый комплекс, например применение *гибридизации и ПЦР in situ* (рис. 2.3.23).

Лечение и профилактика. Основой медикаментозного лечения HPV-инфекции является использование различных препаратов ИФН. Бородавки на коже и слизистых оболочках удаляют разными способами: хирургически, электрошоком, лазерным выжиганием, криометодом, но ИФН-терапия как больного, так и непосредственно места, где локализуется папилломатоз, считается необходимой.

Во многих странах для профилактики заражения HPV используют вакцины. Это служит также профилактической мерой возникновения рака шейки матки, аногенитального рака и других онкологических заболеваний — шеи, головы [5, 6, 7, 10, 12, 14, 17]. Рекомендуется проводить вакцинацию в 11–12 лет до начала периода генитальной активности. Для изучения структуры поверхности клеток в норме и при HPV-патологии применён метод АСМ [15].

В качестве профилактического средства сегодня рекомендуется генно-инженерная вакцина, представляющая собой псевдовирион HPV, состоящий только из капсида вируса, который формируется вирусным белком L1.

Литература

1. *Вергейчик Г.И., Стрибук Ж.А., Ерёмин Б.Ф.* Распространённость вирусов папилломы человека высокого и низкого онкогенного риска у пациенток, страдающих патологией нарушенных половых органов // Вопр. вирусол. — 2011. — № 2. — С. 26–28.
2. *Киселёв Ф.Л.* Вирусассоцированные опухоли человека: рак шейки матки и вирусы папиллом // Биохимия. — 2000. — Т. 65. — № 1. — С. 79–91.
3. *Яковлева В.А., Маныкин А.А., Лисицын Ф.В. и др.* Возможности использования световой микроскопии в сочетании с атомно-силовой микроскопией для цитологической диагностики папилломавирусной инфекции // Медицина экстрим. пробл. — 2008. — Т. 4. — № 26. — С. 13–42.
4. *Ang K.K., Harris J., Wheeler R. et al.* Human Papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer // New Engl. J. Med. — 2010. — V. 363. — P. 24–35.
5. *Diaz M.L.* Prevention of cervical, vaginal and vulval cancers: role of the quadrivalent human papillomavirus (6, 11, 16, 18) recombinant vaccine // Int. J. Womens Health. — 2010. — V. 1. — P. 119–129.
6. *Du J., Nordfors C., Ahrlund-Richter A. et al.* Prevalence of oral human Papillomavirus infection among youth, Sweden // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — P. 1468–1471.
7. *Gillison M.L., Chaturvedi A.K., Lowy D.R.* HPV prophylactic vaccine and the potencial prevention of non cervical cancers in both man and woman // Cancer. — 2008. — V. 113. — Suppl. 1. — P. 3036–3046.
8. *De Souza G., Agrawal Y., Halpern J. et al.* Oralsexual behaviors associated with prevalent oral human Papillomavirus infections // J. Infect. Dis. — 2009. — V. 199. — P. 1263–1269.
9. *Einstein M.H.* Acquired immune response to oncogenic papillomavirus associated with prophylactic cervical cancer vaccines // Cancer Immunol. Immunother. — 2008. — V. 57. — P. 443–451.
10. *Hernandes B.Y., Wilkens L.R., Zhu X. et al.* Transmission of human Papillomavirus in heterosexual couples // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 6.
11. *Lowy R., Howley M.* Papillomaviruses // In: Fields Virology / Eds.D.M. Knipes, P.M. Howlly. — Phi-

ladelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001. — P. 2236–2238.
12. *Marur S., D'Souza G., Westra W.H. et al.* HPV-associated head and neck cancer: a virus- related cancer epidemic // Lancet Oncol. — 2010. — V. 11. — P. 781–789.
13. *Munoz N., Kjaer S.K., Sigurdsson K. et al.* Impact of human Papilloma-virus (HPV) — 6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young woman // J. Natl. Cancer Infect. — 2010. — V. 102. — P. 325–339.
14. *Ramqvist T., Dallianis T.* Oropharingeal cancer epidemic and human Papillomaviruses // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 11. — P. 1671–1677.
15. *Schwarz T.F., Leo O.* Immune response to human Papillomavirus after prophylactic vaccination with ASO4-adjuvanted HPV–16/18 vaccine impoving upon nature // Gynecol. Oncol. — 2008. — V. 110. — Suppl. 1. — P. S1–S70.
16. *Singhi A.D., Westra W.H.* Comparison of human Papillomavirus in situ hybridization and p16 immunohistochemistry in the detection of human Papillomavirus — associated head and neck cancer based on a prospective clinical experience // Cancer. — 2010. — V. 116. — P. 2166–2173.
17. *Stanley M.* Prophylactic HPV vaccines // J. Clin. Pathol. — 2007. — V. 60. — P. 61–65.
18. *Villa L.L., Costa R.L., Petta C.A. et al.* Prophylactic quadrivalent human Papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a phasa II efficacy trial // Lancet Oncol. — 2005. — V. 6. — P. 271–278.
19. *Zur Hausen H.* Infections causing human cancer // Weinheim (Germany):Wiley-VCH Verlag 1, 2006. — P. 145–243.

2.3.4. Детские вирусные инфекции

2.3.4.1. Корь (см. пар. 1.2.2.1.2) (*Чешик С.Г.*)

Этиология. Корь — острое заболевание, характеризующееся высокой контагиозностью и протекающее с симптомами общей интоксикации, лихорадкой, поражением дыхательных путей и пятнисто-папулёзной экзантемой. Впервые вирус кори был выделен J. Enders и T. Peebls в 1954 г. на монослойной клеточной культуре почки обезьяны. Вирус кори (MeV — Measles virus) относится к сем. *Paromyxoviridae* роду *Morbillivirus*, в который входят также вирусы чумы собак, мелких жвачных, тюленей, КРС и китообразных (см. пар. 1.2.2.1.2). Вирус обладает гемагглютинирующей, гемолизирующей и симпластообразующей активностью, но NA у него не найдена. Экспериментально коревую инфекцию можно воспроизвести на обезьянах с развитием у них клинических симптомов [11, 19].

Эпидемиология. Источником инфекции служит больной человек, который выделяет вирус с последних дней инкубации, в течение продромального периода и в первые 4 сут высыпания. С 5-х суток высыпания больной считается незаразным. Однако при возникновении осложнений заразный период может удлиняться до 10-х суток от момента появления сыпи.

Механизм передачи инфекции — аэрозольный, путь передачи — воздушно-капельный. Вирус выделяется из организма при кашле, чиханьи, разговоре и потоком воздуха разносится на значительные расстояния, поэтому заражение возможно и в отсутствие непосредственного контакта с больным.

Восприимчивость к кори всеобщая, контагиозный индекс составляет 95–96%. Заболеваемость наиболее высока в детском возрасте. Тем не менее при отсутствии иммунитета болезнь может развиться в любом возрасте. В довакцинальный период корь была распространена повсеместно и являлась одной из основных причин смертности детей раннего возраста.

После перенесенного заболевания формируется стойкий, как правило, пожизненный иммунитет [2, 3, 4].

Патогенез. Входными воротами для вируса кори является слизистая оболочка верхних дыхательных путей и, возможно, конъюнктива глаз. Первичная репродукция вируса происходит в эпителиальных клетках дыхательных путей и регионарных лимфатических узлах. Вирус из мест первичной локализации попадает в кровь — возникает первая волна виремии в инкубационном периоде. Находясь в крови, вирус фиксируется на клетках ретикулоэндотелиальной системы, где происходит его репродукция и вторичное накопление. Это приводит к новой волне виремии с максимальной концентрацией вируса в крови, что соответствует клиническому началу болезни.

Вирус кори обладает тропизмом к эпителиальным клеткам и ЦНС, что обусловливает поражение кожных покровов, слизистых оболочек дыхательных путей и конъюнктивы глаз, а также возникновение в ряде случаев менингита и менингоэнцефалита.

Важным звеном патогенеза кори является поражение эндотелия сосудов, что способствует развитию экссудативных процессов.

Вирус кори обладает выраженным иммуносупрессивным свойством, обусловливая снижение активности неспецифических и специфических факторов защиты, и способствует возникновению разнообразных бактериальных осложнений, обострению хронических процессов.

Ответной реакцией организма на коревую инфекцию является мобилизация защитных реакций: происходит интенсивная продукция интерферона, формирование клеточного и гуморального иммунитета, что приводит уже к концу периода высыпания к уменьшению, а затем и прекращению виремии и элиминации вируса из организма. Уже в первые дни заболевания появляются специфические IgM, и к концу недели они обнаруживаются у 97% больных. Вслед за IgM синтезируются с нарастанием концентрации в крови специфические IgG, которые в дальнейшем определяются пожизненно.

Клиническая картина. В клиническом течении типичной кори выделяют четыре периода: инкубационный, катаральный (продромальный), высыпания и пигментации. *Инкубационный период* при кори продолжается 9–17 сут; у детей, получавших иммуноглобулин с профилактической целью, он может удлиняться до 21 сут. Начальный период заболевания именуется *катаральным*, его средняя продолжительность составляет 3–4 сут. Заболевание начинается остро с повышения температуры тела до 38–39 °С, возникновения катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей, конъюнктивита и признаков интоксикации. Общее состояние ребёнка в этот период значительно ухудшается. Интоксикация выражается головной болью, вялостью, слабостью, анорексией, беспокойством, плохим сном. Характерно, что катаральные явления имеют тенденцию к усилению: из носа — обильные выделения, вначале слизистые, затем слизисто-гнойные; кашель сухой навязчивый, сильно беспокоящий ребёнка, наблюдается охриплость голоса. У некоторых детей в начале заболевания могут быть симптомы обструктивного ларингита. Одновременно у больных развивается конъюнктивит: веки отечны, конъюнктива гиперемирована, сосуды склер резко инъецированы, возможно гнойное отделяемое. Яркий свет больного раздражает.

К кардинальному патогномоничному симптому кори катарального периода относят пятна Бельского—Филатова—Коплика. Они появляются на слизистой оболочке щек напротив коренных зубов в виде мелких, величиной с маковое зерно беловато-серых точек, окружённых тонкой полоской гиперемии. Их образование связано с наличием очажков некроза в базальных отделах слизистой оболочки. Симптом Бельского—Филатова—Коплика отмечается за 1–2 сут до высыпания. С появлением экзантемы эти пятна на слизистой оболочке щек обычно исчезают. В это же время наряду с пятнами Бельского—Филатова—Коплика на слизистой оболочке мягкого и частично твёрдого нёба развивается коревая энантема в виде красных пятен.

К концу катарального периода состояние больного может несколько улучшаться, лихорадка снижается, что предшествует следующему периоду кори. *Период высыпания* начинается на 4–5-е сутки болезни с появлением на коже пятнисто-папулёзной сыпи. В этот период состояние больных ухудшается, температура тела вновь повышается до высоких цифр, катаральный синдром и симптомы интоксикации усиливаются.

Для коревой инфекции характерна этапность высыпания, которая служит важным диагностическим признаком. Первые элементы сыпи локализуются за ушами, на волосистой части головы и далее на лице и шее. На вторые сутки сыпью покрываются туловище и проксимальные отделы верхних конечностей, а к 3-м суткам элементы сыпи распространяются на нижние конечности. В целом коревую сыпь можно охарактеризовать как полиморфную

пятнисто-папулёзную, ярко-розового цвета, с тенденцией к слиянию. Иногда на коже образуются сплошные эритематозные поля. Кожа между элементами сыпи не изменена.

По завершении высыпания наступает *период пигментации*. Угасание элементов сыпи происходит в том же порядке, в каком они появлялись. Сыпь начинает бледнеть и затем приобретает коричневый цвет. Пигментированная сыпь держится 7–10 сут, иногда и дольше, что следует учитывать при ретроспективной диагностике кори. В период пигментации наблюдается мелкое отрубевидное шелушение. Общее состояние больных улучшается, температура тела нормализуется, катаральные явления постепенно ликвидируются [5].

Осложнения. Одно из наиболее частых осложнений — пневмония. У детей острый ларинготрахеит может привести к стенозу гортани. Нередко развивается острый средний отит, синусит. Тяжёлым осложнением является коревой энцефалит или менингоэнцефалит, который встречается примерно в 1 случае на 1 тыс. заболевших.

Энцефалит возникает через 3–4 сут после появления сыпи или в более поздние сроки. Симптоматика коревого энцефалита разнообразна — от продолжительной сонливости до глубокой комы. Исходом энцефалита является тяжёлая инвалидность или летальный исход.

Митигированная корь — это облегченная форма кори, которая наблюдается у пациентов, которым вводили в инкубационном периоде нормальный иммуноглобулин человека. Все клинические проявления коревой инфекции у этих больных выражены слабо и ликвидируются в более короткое время.

Наличие вакцинации против кори в анамнезе не служит гарантией от заболевания этой инфекцией. Часть из этих детей имеют типичную клинику кори, у других аблюдаются различные отклонения, касающиеся продолжительности и выраженности отдельных симптомов.

Особенности кори у взрослых. Как и другие детские инфекции, корь у взрослых протекает тяжелее, с выраженной лихорадочной реакцией и интоксикационным синдромом. Сыпь обильная, яркая.

Диагностика. В период разгара заболевания диагностика кори не представляет затруднений. Круг заболеваний, подлежащих дифференциальной диагностике, во многом определяется периодом заболевания, в котором врач впервые осматривает больного.

Дифференциальный диагноз проводят с гриппом, ОРВИ, краснухой, инфекционной эритемой, скарлатиной, псевдотуберкулёзом, лекарственными дерматитами и другими заболеваниями, сопровождающимися экзантемой.

Лабораторная диагностика основана на выделении вируса и постановке серологических реакций с определением вируснейтрализующих, комплементфиксирующих и антигемагглютинирующих АТ в парных сыворотках крови по нарастанию титра АТ. Но эти методы позволяют получить подтверждение диагноза ретроспективно.

Быстрая диагностика кори основана на обнаружении вирусных антигенов методом МФА в эпителиальных клетках отделяемого носоглотки или в клетках эпидермиса кожи при взятии соскоба из участка сыпи. Для обнаружения специфических IgM используют ИФА. Для этого кровь берут из вены на 4–5-е сутки от момента появления сыпи. Обнаружение противокоревых IgM всегда указывает на острую инфекцию и подтверждает диагноз кори. На этапе ликвидации кори каждый случай заболевания кори должен быть верифицирован лабораторно.

Кроме того, может возникнуть необходимость в изоляции вируса и проведении молекулярно-генетических исследований. Для этого у больных собирают образцы крови, мочи и носоглоточных соскобов. Вирус выделяют на клеточной культуре и экстрагируют РНК. В последующем проводят ОТ-ПЦР и определение генотипа.

Профилактика. Больных корью изолируют на срок не менее 4 сут от начала высыпания, а при возникновении осложнений — не менее чем на 10 сут.

Мероприятия в отношении контактных лиц осуществляют с учётом прививочного и эпидемиологического анамнеза. Лица, ранее перенёсшие корь или вакцинированные, карантин-

но-изоляционным мероприятиям не подлежат. Контактным лицам, ранее не привитым и не болевшим корью, проводят вакцинацию, которая позволяет предупредить заболевание, если прививка сделана до 4 сут от момента контакта.

Детям первого года жизни, а также имеющим медицинские противопоказания к вакцинации в профилактических целях вводят иммуноглобулин (0,1–0,2 мл/кг). Если иммуноглобулин вводится в первые 5 сут инкубационного периода, то заболевание предотвращается у подавляющего большинства пассивно иммунизированных.

Детей, бывших в контакте с больным корью, не допускают в детские учреждения в течение 17 сут с момента контакта, а получивших профилактически иммуноглобулин — 21 сут. Если известна точная дата контакта, то первые 7 сут ребёнок может посещать детское учреждение.

Основной мерой профилактики кори является активная иммунизация живой вакциной, изготовленной из аттенуированных штаммов вируса [4, 6, 7, 20]. В нашей стране используется отечественная вакцина Л-16, для получения которой используют культуру клеток фибробластов эмбрионов японских перепелов. Согласно календарю, вакцинации против кори подлежат дети в возрасте 12 мес., ревакцинация — в 6 лет, охват — не менее 95% детского населения. В связи с осуществлением программы ликвидации кори проводится широкая иммунизация лиц в возрасте до 35 лет, ранее не болевших корью, не привитых или привитых однократно.

В 2010 г. ВОЗ приняла решение о элиминации кори в Европейском регионе к 2015 г. с двукратной вакцинацией 95% детей [24]. На пути выполнения этой программы существуют серьёзные препятствия. Далеко не везде удаётся достичь необходимого охвата двукратной вакцинацией. Выполнению программы мешает и высокая изменчивость возбудителя в связи с появлением изменённых штаммов. Выполняемая программа повлияла на эпидемиологическую обстановку, существенно снизив заболеваемость и смертность [4, 23, 24]. В Российской Федерации эпидемиологическую ситуацию по кори следует считать благополучной. На протяжении последних лет не обнаружены штаммы вируса D6, ранее эндемичные в России. Ранее в России наблюдались тяжёлые осложнения в виде энцефалита (1:1 000), пневмонии (1:25), отита (1:20), тромбоцитопении (1:3 000), случаи подострого склерозирующего панэнцефалита [4]. Массовая вакцинация ускорила процесс эволюции возбудителя. Новый штамм D4-Hamburg был импортирован из Лондона в Гамбург в декабре 2008 г. и одновременно распространился в Болгарии, вызвав там эпидемическую вспышку, охватившую около 25 тыс. детей [15], а затем распространился в 2009–2011 гг. в Польше [18], Ирландии [9], Австрии, Греции [16], Румынии, Турции, Македонии, Сербии, Италии [8], Швейцарии, Бельгии, Франции и повторно в Германии [14, 22].

Распространение вируса в большой степени было связано с миграционными процессами.

Заболеваемость превысила 30 тыс. детей [11, 13, 14, 19, 23]. Генетически изменённые штаммы кори выявлены в Африке [12], вероятно, на Украине [21], в Китае [25]. Имеется опыт математического моделирования эпидпроцесса [1].

Литература

1. *Артюшенко С.В., Юминова Н.В., Контаров Н.В. и др.* Роль математического моделирования при прогнозировании заболеваемости корью в условиях её элиминации // В сб.: Развитие национальных исследований и надзор за инфекционными заболеваниями. — СПб., 2010. — С. 44–45.
2. *Зверев В.В., Юминова Н.В.* Проблемы кори, краснухи и эпидемического паротита в Российской Федерации // Вопр. вирусол. — 2004. — № 3. — С. 8–11.
3. *Зверев В.В., Маркушин С.Г., Юминова Н.В.* Корь (молекулярная генетика возбудителя, эпидемиология, специфическая профилактика). — СПб., 2004. — 122 с.
4. *Зверев В.В., Юминова Н.В., Контаров Н.А. и др.* Проблемы кори, эпидемического паротита, краснухи в Российской Федерации и мире // В сб.: Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций / Ред. Д.К. Львов, Л.В. Урываев. — М., 2011. — С. 31–49.
5. *Нестерина Л.Ф.* Особенности кори у детей на современном этапе // Дет. инф. — 2004. — № 2. — С. 11–13.
6. *Попов В.Ф.* Корь — коревая вакцина Л-16. — М.: Триада-Х, 2002. — 191 с.

7. *Юминова Н.В.* Вакцинопрофилактика кори, эпидемического паротита и краснухи: двойной эффект // Бюл. вакцинации. — 2008. — № 1–2. — С. 5–8.
8. *Curtale F., Perrelli F., Merntovani J. et al.* Description of two Measles outbreaks in the Lasio region, Italy (2006–2007). Impotance of pocrets of low vaccine coverage in sustaining the infection // BMC Infect. Dis. — 2010. — V. 10. — P. 62.
9. *Gee S., Cotter S., O'Flanagan D.* Spotlight on Measles 2010: measles outbreak in Ireland 2009–2010 // Euro Surveill. — 2010. — V. 15. — P. 1N500.
10. *Griffin D.E.* Measles virus // In: Fields Virology / Eds. D.M. Knipe, P.M. Howley. — 5th ed.— Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. — P. 1551–1586.
11. *Kremer J.R., Brown K.E., Jin L. et al.* High genetic diversity of Measles virus. World Health Organisation European Region 2005–2006 // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — P. 107–114.
12. *Kremer J.R., Nkwembe E., Oyefolu A.O.B. et al.* Measles virus strain diversity, Nigeria and Democratic Republic of the Congo // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — P. 1724–1730.
13. *Lopalco P.L., Martin R.* Measles still spreads in Europe: who is responsible for the failure to vaccinate // Europ. Surveill. — 2010. — V. 15. — P. 19557.
14. *Mankertz A., Mihneva Z., Gold H. et al.* Spread of Measles virus D4 — Hamburg, Europe, 2008–2011 // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 16. — № 6. — P. 1396–1401.
15. *Marinova L., Kojouharova M., Mihneva Z.* An ongoing Measles outbreak in Bulgaria 2009 // Europ. Surveill. — 2009. — V. 14. — P. 19259.
16. *Pervanidou D., Horefti E., Patrinos S. et al.* Spotlight on Measles 2010: Ongoing Measles outbreak in Greece. January—July 2010 // Euro Surveill. — 2010. — V. 15. — P. 19629.
17. *Rima B.K., Duprex W.P.* Morbilliviruses and human disease // J. Pathol. — 2006. — V. 208. — № 2. — P. 199–214.
18. *Rogalska J., Santibanez S., Manaertz A. et al.* Spotlight on Measles 2010: an epidemiological overview of Measles outbreak in Poland in relation to the Measles elimination goal // Europ. Surveill. — 2010. — V. 15. — P. 19549.
19. *Rota P.A., Featherstone D.A., Bellini W.J. et al.* Molecular epidemiology of Measles virus // Curr. Top. Microbiol. Immunol. — 2009. — V. 330. — P. 129–150.
20. *Toptygina A.P., Pukhalsky A.L., Alioshiin V.A.* Immunoglobulin G, subclass profile of anti-measles response in vaccinated children and in adults with measles history // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 2005. — V. 12. — № 7. — P. 845–847.
21. *Velicko I., Müller L.L., Pebody R. et al.* Nation wide Measles epidemic in Ukraine: the effect of low vaccine effectiveness // Vaccine. — 2008. — V. 26. — P. 6980–6985.
22. *Wichman O., Siedler A., Sagebiel D. et al.* Further efforts needed to achive Measles elimination in Germany: results of an outbreak investigation // Bull. WHO. — 2009. — V. 87. — P. 108–115.
23. *WHO. Global* reductions in Measles mortality 2000–2008 and the risk of Measles resurgence // Wkly Epidemiol. Rec. — 2009. — V. 24. — P. 505–516.
24. *WHO. Resolution* EUR/RC 60/R 12 of the WHO Regional Committy For Europe Renewed commitment to elimination of Measles and Rubella and prevention of congenital Rubella Syndrome by 2015 and sustained support for polio-free status in the WHO European region // 3 Resolution EURO RC 60, 2010.
25. *Zhang Y., Ding Z., Wang H. et al.* New Measles virus genotype associated with outbreak, China // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 6. — P. 943–947.

2.3.4.2. Эпидемический паротит (см. пар. 1.2.2.1.2) (*Чешик С.Г.*)

Этиология. Вирус эпидемического паротита (MuV — Mumps virus) относится к сем. *Paramyxoviridae* роду *Rubulavirus*, куда также входят вирусы парагриппа человека, а также вирусы обезьян и свиней (см. пар. 1.2.2.1.2). Вирус обладает значительной генетической вариабельностью [4, 5]. Вирусную этиологию установили в 1934 г. K. Johnson и R. Goodpasture. В разных странах циркулировали различные генотипы вируса, в частности в бывшем СССР — генотип Ленинград-3, Ленинград-Загреб-1970 [2]. Вакцинация ускорила эволюцию вируса. Сейчас известны 12 генотипов [4–6]. Эпидемический паротит («свинка») — острое контагиозное заболевание, характеризующееся лихорадкой, интоксикацией, поражением железистых органов, преимущественно слюнных желёз, ЦНС. Вирус содержит NA, гемагглютинирующей, гемолитической и симпластообразующей активностью. Хорошо размножается в РКЭ при заражении их в амниотическую полость. При размножении вируса в клеточных культурах наблюдается образование симпластов. Поражённые клетки обладают способностью к гемадсорбции. Вирус может агглютинировать эритроциты человека, обезьян, кур, морских свинок, баранов и других животных. Экспериментальной моделью для воспроизведения эпидемического паротита являются обезьяны, у которых возникает типич-

ное припухание околоушных слюнных желёз [1, 3].

Эпидемиология. Источником инфекции служат пациенты с клинически выраженными формами заболевания, а также лица с инаппарантными формами инфекции. Механизм передачи инфекции — аэрогенный, путь передачи — воздушно-капельный. Возможно заражение через предметы обихода, игрушки, инфицированные слюной больного. Больной становится заразным в конце инкубационного периода (за 1–2 сут до появления клинических симптомов) и в течение первых 8 сут от начала заболевания. Индекс восприимчивости составляет 50–70% [6].

Эпидемический паротит имеет повсеместное распространение и для крупных городов является эндемической инфекцией. Заболеваемость регистрируется круглый год (особенно зимой) в виде спорадических случаев или локальных вспышек. В основном болеют дети в возрасте 5–15 лет, однако нередко могут заболеть и взрослые, доля которых на фоне проводимой вакцинопрофилактики детского населения достигает 40%. Следует иметь в виду, что нередко наблюдаются стёртые и бессимптомные формы заболевания.

Особенность эпидемических вспышек паротита — их медленное развитие и длительное волнообразное течение, что связано со сроками инкубационного периода, невыявлением части лиц со скрытой формой инфекции и умеренной контагиозностью. Иммунитет после перенесенного заболевания стоек, повторные случаи заболевания встречаются редко [3].

Патогенез. Вирус проникает в организм через слизистые оболочки верхних дыхательных путей и после размножения в эпителиальных клетках входных ворот попадает в кровь — развивается первичная виремия. С током крови возбудитель распространяется по всему организму и, обладая тропизмом к железистой ткани, фиксируется прежде всего в слюнных, поджелудочной и половых железах, а также, преодолев гематоэнцефалический барьер, в нервной системе. В результате репродукции вируса в этих органах возникает воспалительная реакция с развитием паротита, субмаксиллита, орхита, панкреатита, менингита, менингоэнцефалита.

Клиническая картина. Инкубационный период продолжается 18–20 сут, иногда укорачивается до 11 сут или удлиняется до 23 сут. Заболевание протекает с коротким продромальным периодом (12–24 ч), в течение которого отмечаются недомогание, головная боль, анорексия, познабливание и повышение температуры тела до 38–39 °С. Основным симптомом эпидемического паротита является воспаление околоушных слюнных желёз, сопровождающееся припухлостью и болезненностью при глотании и жевании. В первые 3–5 сут поражённые железы увеличиваются, при этом развивается отёк окружающих тканей, распространяющийся за область околоушной железы кпереди от уха и ниже его и спускающийся на область шеи. Кожа над поражёнными железами растянута, гладкая, цвет её обычно не изменен. При пальпации околоушные железы болезненны и плотные в центре. Воспаление околоушных слюнных желёз чаще начинается с одной стороны, и спустя 1–3 сут, а иногда и позже в процесс вовлекается и вторая железа, что наблюдается в большинстве случаев. Реже при эпидемическом паротите поражаются подчелюстные и подъязычная слюнные железы. Также процесс может носить и изолированный характер, когда он локализуется только в одной какой-либо железе.

Среди ранних диагностических признаков при поражении околоушных слюнных желёз являются отечность и гиперемия слизистой оболочки у наружного отверстия стенонова протока, обнаруживаемые при осмотре ротовой полости. Лихорадка при эпидемическом паротите держится в течение 5–7 сут, затем температура снижается. С 4–5-х суток болезни отечность и припухлость в области слюнных желёз начинают уменьшаться и исчезают к 8–10-м суткам. У взрослых эпидемический паротит, как правило, протекает тяжелее. У них продромальный период клинически более выражен, дольше сохраняется припухлость слюнных желёз, сильнее болевой синдром.

Осложнения. Кроме слюнных желёз, при эпидемическом паротите могут наблюдаться

поражения и других органов, которые могут предшествовать изменениям в слюнных железах, возникать одновременно с ними или после них. В отдельных случаях эпидемический паротит протекает без сиалоаденита. К осложнениям, развивающимся в различные сроки, можно отнести орхит и эпидидимит, оофорит, панкреатит, серозный менингит, менингоэнцефалит и др. Следует указать, что указанные осложнения, по сути, проявления основного заболевания, поскольку они связаны с тропностью возбудителя к железистой ткани и нервной системе. Перенесённое в детстве заболевание, как и краснуха, может приводить со временем к развитию сахарного диабета [2].

Орхит. При эпидемическом паротите воспаление яичек встречается в 10–30% случаев у молодых мужчин и подростков в период полового созревания, значительно реже у детей. Орхит обычно развивается на 6–8-е сутки болезни и сопровождается высокой температурой тела, сильной болью в мошонке, иррадиирующей в пах. Процесс чаще односторонний (80%). В течение нескольких дней яичко увеличивается в 2–3 раза. Мошонка отекает, растягивается, кожа становится гиперемированной. Припухлость яичка держится 4–5 сут, затем постепенно уменьшается и исчезает к 8–10-м суткам. Иногда возможна атрофия яичек различной степени, но бесплодие наблюдается редко, гормональная функция обычно не нарушается. У девочек старшего возраста и молодых женщин возможно поражение яичников (оофориты), грудных и больших желёз, преддверия влагалища. Мастит развивается до 30% случаев у девушек старше 14 лет, оофорит — в 5% у девочек и девушек; риск выкидыша выше, чем при краснухе [2].

Панкреатит. Его возникновение, чаще к концу 1-й недели, характеризуется внезапной болью приступообразного характера в эпигастральной области, тошнотой, повторной рвотой. Наблюдаются анорексия, задержка стула в первые 2–3 сут, повышенная температура тела. Симптомы поражения поджелудочной железы исчезают через неделю, и наступает выздоровление.

Серозный менингит и менингоэнцефалит. Серозный менингит независимо от времени его возникновения всегда начинается остро и его клинические проявления наиболее выражены в первые дни болезни. Головная боль, повторная рвота, лихорадка и менингеальные признаки характеризуют клинику менингита, Для постановки диагноза решающее значение имеет исследование СМЖ, давление которой повышено. В прозрачном или опалесцирующем ликворе определяется высокий цитоз лимфоцитарного характера при нормальном или несколько сниженном уровне глюкозы; содержание белка нормальное или слегка повышено. Клинические симптомы серозного менингита держатся 5–7 сут, а изменения в ликворе сохраняются дольше — до 3–4 нед. Более серьёзным осложнением является менингоэнцефалит, одним из последствий которого из-за поражения слухового нерва может быть глухота — одно- или двусторонняя.

Возможны и другие более *редкие осложнения*: тиреоидит, простатит, нефрит, миокардит, полиартрит, воспаление слёзной железы.

Клиническая диагностика эпидемического паротита в типичных случаях не представляет трудностей. Но иногда возникают сложности в постановке диагноза, так как не всякое увеличение слюнных желёз, сопровождающееся лихорадкой, ассоциируется с вирусом паротита или заболевание может протекать без видимых признаков вовлечения в процесс околоушных или подчелюстных слюнных желёз. Дифференциальная диагностика проводится с поражениями околоушной железы другой этиологии, равно как и с заболеваниями рядом расположенных органов (миндалины, лимфатические узлы, подкожная клетчатка). К таким заболеваниям можно отнести инфекционный мононуклеоз, перитонзиллярный абсцесс, токсическую форму дифтерии. При изолированном серозном менингите установлению этиологического диагноза может способствовать указание на контакт с больным эпидемическим паротитом.

Лабораторная диагностика. В трудных для диагностики случаях проводят лабораторное исследование, которое может включать вирусологические и серологические методы. Для выделения вируса материалом служит слюна, СМЖ, реже кровь и моча. Клинические образ-

цы берутся в острый период заболевания (первые 5 сут). Выделить вирус можно на модели РКЭ. В амниотической жидкости он может быть обнаружен по способности агглютинировать эритроциты кур. Однако для изоляции вируса чаще используют клеточные культуры (амниотические клетки человека, клетки HeLa, почечные клетки обезьян), в которых вирус проявляет ЦПД, выражающееся в образовании гигантских многоядерных клеток и эозинофильных цитоплазматических включений. Наличие вируса выявляют в реакции гемадсорбции с эритроцитами человека, морской свинки или барана, реакции иммунофлуоресценции, нейтрализации. В практической работе чаще используются серологические методы диагностики: РСК, РТГА, с помощью которых исследуют парные сыворотки крови (первая берется в начале болезни, вторая — спустя 2–4 нед.) и определяют нарастание титров АТ. Доказательным для верификации диагноза считается нарастание титра АТ в 4 раза и более. Предпочтительнее ИФА, позволяющий обнаружить в крови специфические IgM, свидетельствующие об острой инфекции. Специфические IgG появляются несколько позднее и сохраняются в последующие годы. В диагностических целях можно использовать и выявление генома вируса паротита в пробах слюны в ПЦР.

Профилактика. Заболевшие эпидемическим паротитом обычно изолируются в домашних условиях до исчезновения клинических проявлений, но не менее чем на 9 сут. Госпитализации подлежат больные с тяжёлыми и осложнёнными формами, а также по эпидемиологическим показаниям: из закрытых организованных коллективов, общежитий. Дети до 10 лет, бывшие в контакте с больным паротитом и ранее не болевшие эпидемическим паротитом, подлежат разобщению на 21 сут с момента последнего дня контакта. При установлении точного дня контакта разобщение начинают с 11-х суток инкубационного периода. В детских учреждениях, где выявлен первый случай эпидемического паротита, объявляется карантин на 21 сут.

Для специфической профилактики используют живую паротитную вакцину из аттенуированного штамма Ленинград-3 (Л-3), выращенного на культуре клеток эмбрионов японских перепелов. Согласно календарю прививок, вакцинация проводится детям в возрасте 12 мес., ревакцинация — в 6 лет. Вакцинация осуществляется одновременно с прививками против кори и краснухи в разные участки тела. Для вакцинации можно также использовать дивакцину (корь, паротит) или тривакцину (корь, краснуха, паротит). Детям, не болевшим и ранее не привитым, имевшим контакт с больным, можно сделать прививку живой паротитной вакциной (не позднее 72 ч после контакта) при отсутствии противопоказаний. В результате интенсификации прививок против эпидемического паротита и введения ревакцинации наблюдается последовательное снижение заболеваемости этой инфекцией.

Литература

1. *Зверев В.В., Юминова Н.В.* Проблемы кори, краснухи и эпидемического паротита в Российской Федерации // Вопр. вирусол. — 2004. — № 3. — С. 8–11.
2. *Зверев В.В., Юминова Н.В., Контаров Н.А. и др.* Проблема кори, эпидемического паротита, краснухи в Российской Федерации и мире // В сб.: Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций / Ред. Д.К. Львов, Л.В. Урываев. — М., 2011. — С. 31–49.
3. *Carbone K.M., Rubin S.A.* Mumps virus // In: Fields Virology / Eds. D.M. Knipe, P.M. Howley. — 5th ed. — Philadelphia, PA: Lippinocott, Williams & Wilkins. — 2007. — P. 1527–1550.
4. *Jin L., Rhna B., Brown D. et al.* Proposal for genetic characterization of wild-type mumps strains, preliminary standartization of the nomenclature // Arch. Virol. — 2005. — V. 150. — P. 1903–1909.
5. *Rafiefard F., Johansson B., Tecle T. et al. C.* Characterization of mumps virus strains with varying neurovirulence // Scand. J. Infect. Diseases. — 2005. — V. 37. — № 5. — P. 330–337.
6. *Sartorius B., Penttinen P., Nilsson J. et al.* An outbreak of mumps in Sweden, February–April 2004 // Europ. Surveill. — 2005. — V. 10. — № 9. — P. 191–193.

2.3.4.3. Краснуха (см. пар. 1.2.2.5.13) (*Чешик С.Г.*)

Вирус краснухи (RUBV — Rubella virus) относится к сем. *Togaviridae* роду *Rubivirus*, являясь его единственным представителем.

Этиология. Краснуха — острое заболевание, характеризующееся мелкой пятнистой сыпью, незначительными катаральными явлениями, невысокой лихорадкой, периферической лимфаденопатией, а также поражением плода у беременных. Вирусную этиологию краснухи установили в 1938 г. I. Hiro и S. Tasaka. Генетическое разнообразие вирусной популяции меньше в сравнении с возбудителями кори и паротита [6], тем не менее это порой создаёт сложности в процессе широкой иммунизации населения. Имеется 9 основных генотипов (1-{B.G}, 2-{A.C}), распределяющихся на два клайда и 5 дополнительных генотипов 1-{a, h, i, j, g} [6]. Вирус содержит NA, обладает гемагглютинирующими и гемолитическими свойствами.

Эпидемиология. Источником инфекции является человек с клинически выраженной или инаппарантной формой краснухи. Вирус краснухи выделяется во внешнюю среду ещё в инкубационный период — за неделю до появления сыпи и в течение не менее 7 сут после высыпания. Большое эпидемиологическое значение имеют дети с врождённой краснухой. Они выделяют вирус через дыхательные пути, а также с мочой на протяжении многих месяцев после рождения (до 1,5 года и более). Механизм передачи инфекции — аэрозольный, путь передачи — воздушно-капельный. Актуален вертикальный путь передачи. Трансплацентарное заражение может привести к различной патологии плода или его гибели. Особенно опасно заражение на ранних стадиях беременности, в I триместре. Серонегативные женщины детородного возраста составляют 20% и более.

Для инфекции краснухи характерна цикличность эпидемий. Периодические подъёмы заболеваемости регистрируются через 3–4–7 лет. Восприимчивость к краснухе высока, но она меньше, чем к кори (см. пар. 2.4.4.1). Встречается в любом возрасте, но чаще заболевают дети дошкольного и младшего школьного возраста. Немало случаев краснухи диагностируется и среди взрослых, особенно в последние годы. В общей структуре заболеваемости они составляют 15–27% в разные годы.

После перенесенной краснухи остаётся стойкий иммунитет. Его формирование связано с появлением специфических IgM и IgG. Специфические противовирусные IgM регистрируются в первые дни заболевания и достигают максимального уровня через 1–2 нед., затем происходит их постепенное снижение и исчезновение через 2–3 мес. Специфические IgG появляются в первые дни после сыпи, достигают максимального уровня через 2–3 нед. и обнаруживаются в последующие годы.

Патогенез. Вирус проникает в организм человека через слизистые оболочки верхних дыхательных путей и попадает в шейные лимфатические узлы, а затем в кровь — развивается виремия. С током крови вирус разносится по всему организму и фиксируется преимущественно в клетках эпителия кожи и слизистых оболочек, а также в лимфатических узлах, размножаясь в которых обусловливает появление энантемы, экзантемы и лимфаденопатии. Преодолевая гематоэнцефалический барьер, вирус может попасть в ЦНС и привести к энцефалиту.

Вирус краснухи способен преодолевать трансплацентарный барьер и поражать ткани эмбриона. Размножаясь в клетках, вирус подавляет их митотическую активность, что приводит к замедлению роста, нарушению нормального формирования органов плода и как следствие к развитию врождённых пороков. Большое значение имеют сроки гестации, когда инфицируется плод: от этого зависит преимущественное поражение того или иного органа и его выраженность. Возможны случаи, когда заражение во время беременности происходит без последствий для плода.

Клиническая картина. Заболевание начинается после инкубационного периода, длящегося в среднем 15–21 сут с колебаниями от 11 до 25 сут. Продромальный период при краснухе короткий — от нескольких часов до 1–2 сут — и проявляется недомоганием, лёгкой головной болью, снижением аппетита. Катаральные явления выражены слабо в виде небольшого насморка и кашля. Можно наблюдать лёгкий конъюнктивит, выделений не бывает.

Уже при первом осмотре пациента обнаруживается типичный симптом краснухи — увеличенные заднешейные, затылочные, околоуш-

ные и другие периферические лимфатические узлы, которые на ощупь плотноваты и слегка болезненны. Иногда продромальный период может отсутствовать и заболевание начинается с высыпания.

Сыпь — главный симптом краснухи — появляется вначале на лице, шее и быстро распространяется по всему телу. Она наиболее обильна на разгибательных поверхностях конечностей, на спине и ягодицах. Сыпь при краснухе бледно-розового цвета, мелкопятнистая, встречаются и пятнисто-папулёзные элементы. Хотя краснушная сыпь и напоминает коревую, но она мельче, более мономорфная, тенденция к слиянию менее выражена и быстрее исчезает. Иногда в острой стадии или на стадии выздоровления может появиться геморрагическая сыпь в виде петехий. Сыпь при краснухе держится 2–4 сут и исчезает, не оставляя после себя пигментации и шелушения.

При краснухе на мягком нёбе выявляется энантема, состоящая из бледно-розовых пятен. Слизистая оболочка ротоглотки гиперемирована. В начале заболевания температура тела повышается до субфебриальных цифр и более, иногда остаётся нормальной. Продолжительность лихорадки 1–3 сут, интоксикация выражена незначительно.

В некоторых случаях заболевание может развиваться без клинических симптомов (инаппарантная форма) или без сыпи (у детей младшего возраста). Такие дети нередко становятся источником инфекции для беременных.

У взрослых краснуха протекает тяжелее: более высокая температура, сильная головная боль, боль в мышцах, обильная сыпь с тенденцией к слиянию.

Осложнения. Течение и исход краснухи у детей, развившейся в постнатальный период, обычно благоприятный, осложнения очень редки. Они чаще наблюдаются у взрослых, нередко поражаются суставы: возникают артриты, которые проявляются болью, покраснением и припухлостью с выпотом в суставную полость. Чаще в процесс вовлекаются мелкие суставы кисти, реже — коленные и локтевые. Суставы обычно поражаются через 4–7 сут после высыпания, и симптомы артрита регрессируют в течение 1–2 нед. Изредка развивается тромбоцитопеническая пурпура.

Серьёзным осложнением является краснушный энцефалит, который встречается с частотой 1:5000. Неврологические нарушения при постнатальной краснухе возникают обычно на 3–4-е сутки высыпания и в более поздние сроки. Энцефалит протекает с нарушением сознания — от степени сопора до комы, нередки генерализованные клоникотонические судороги. Возможны миелиты, полирадикулоневрит [6].

Врождённая краснуха. При заболевании краснухой беременных, особенно на ранних сроках, иногда случается гибель плода и естественное прерывание беременности. Однако чаще у эмбриона и плода развивается хроническая инфекция, приводящая к тяжёлому поражению различных органов с формированием врождённых пороков развития: микроцефалия, гидроцефалия, глухота, катаракта, ретинопатия, глаукома, пороки сердца, нарушение развития скелета (синдром врождённой краснухи). Для врождённой краснухи считается типичным сочетание порока сердца, катаракты и глухоты (фетальный синдром краснухи). В ранний неонатальный период наиболее характерным проявлением краснухи является тромбоцитопеническая пурпура. Нередко встречается гепатомегалия и спленомегалия. В течение нескольких часов после рождения бывает желтуха. Повышенная активность аминотрансфераз в сыворотке крови может сохраняться в течение нескольких месяцев. Со временем не исключено развитие сахарного диабета.

Клиническая диагностика проводится на основании клинико-эпидемиологических данных и в большинстве случаев не представляет трудностей. Дифференцируют диагноз, как правило, с корью, скарлатиной, аденовирусной и ЭВИ, инфекционным мононуклеозом, псевдотуберкулёзом, медикаментозной сыпью.

Лабораторная диагностика. В диагностических целях используют вирусологические и серологические методы. Клиническим материалом для выделения вируса может служить отделяемое из носоглотки и кровь ещё до появления сыпи, а после этого — кровь, моча, кал. Вирус изолируют на чувствительных клеточных

культурах с последующей идентификацией. При летальном исходе от врождённой краснухи вирус может быть выделен из различных органов новорождённого на клеточной культуре.

Иммунологические методы применяют как для подтверждения диагноза, так и для мониторинга популяционного иммунитета к инфекции. При использовании большинства серологических тестов (РН, РТГА, РСК) необходимо исследовать сыворотки крови в динамике, взятые в первые дни болезни и повторно через 10–14 сут, для выявления по меньшей мере 4-кратного нарастания титра АТ. Диагноз подтверждается ретроспективно.

В последнее время широкое применение получил ИФА, позволяющий раздельно определять специфические IgM и IgG. АТ класса М могут быть обнаружены уже на ранних сроках болезни, и их детекция служит доказательством краснушной инфекции. Особого внимания заслуживает мониторинг краснухи у беременных женщин, которых обследуют как можно раньше после контакта и повторно через 28 сут с определением концентрации специфических АТ. Обнаружение IgM или их появление при повторном исследовании (сероконверсия) указывают на инфицирование и возможность передачи вируса плоду.

Профилактика. Заболевшие краснухой подлежат изоляции в домашних условиях на 4 сут с момента появления сыпи. Дети, бывшие в контакте с больными краснухой, разобщению не подлежат, карантин на группы в детских учреждениях не устанавливается. Беременных женщин изолируют от больных на 10 сут от начала заболевания. В целях профилактики врождённой краснухи при заболевании женщин в первые 16 нед. беременности рекомендуется её прерывание.

Для специфической профилактики применяется живая аттенуированная вакцина. Впервые в нашей стране вакцинация против краснухи была внесена в Национальный календарь прививок приказом Минздрава РФ от 18.12.1997 № 375. Согласно действующему календарю прививок, вакцинации против краснухи подлежат дети в возрасте 12 мес. с ревакцинацией в 6 лет.

ВОЗ поставила задачу: элиминация краснухи в Европейском регионе, в том числе и в России, со снижением частоты врождённой краснухи до уровня меньше 0,01 на 1 тыс. родов [7, 8]. В России в довакцинальный период циркулировали штаммы генотипа 2С [1, 2]. Массовая иммунизация детей от 1 года и женщин до 25 лет в 2002–2010 гг. существенно сократила число восприимчивого населения, но при этом обусловила эволюцию возбудителя [2]. Стал преобладать завозной генотип 1Е, на ряде территорий — генотип 1q. В довакцинальный период в России ежегодно переболевало 300–500 тыс. человек с 700–900 случаями врождённой краснухи [2]. Через 10 лет массовой вакцинации около 40 млн человек заболеваемость снизилась до 1,0–1,5 тыс. Также разработан отечественный вариант краснушной вакцины на основе штамма RA 27/3, показавшей хорошие результаты по низкой реактогенности и высокой иммуногенности. Пока прививки в России проводились импортными вакцинами из Индии и Хорватии.

Литература

1. *Зверев В.В., Юминова Н.В.* Проблемы кори, краснухи и эпидемического паротита в Российской Федерации // Вопр. вирусол. — 2004. — № 3. — С. 8–11.
2. *Зверев В.В., Юминова Н.В., Контаров Н.А. и др.* Проблемы кори, эпидемического паротита, краснухи в Российской Федерации и мире // В сб.: Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций / Ред. Д.К. Львов, Л.В. Урываев. — М., 2011. — С. 31–49.
3. *Семериков В.В., Лаврентьева И.Н., Таточенко В.К. и др.* Краснуха. — Пермь: Звезда, 2002. — 174 с.
4. *Ясинский А.А., Михеева И.В., Лыткина И.Н. и др.* Проблемы профилактики краснухи в России // Дет. инфекции. — 2004. — № 2. — С. 11–13.
5. *Dimech W., Panagiotopoulos L., Marler J. et al.* Evaluation of three immunoassays used for detection of anti-rubella virus immunoglobulin M antibodies // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 2005. — V. 12. — № 9. — P. 1104–1108.
6. *Hobman T., Chantler J.* Rubella virus // In: Fields Virology / Eds. D.M. Knipe, P.M. Howley. — 5th ed. — Philadelphia, PA: Zippincott, Willsams & Wilkins, 2007. — P. 1069–1100.
7. *World* Health Organization Regional office for Europe. Elimination Measles and Rubella and preven-

ting congenital Rubella infection: WHO European region strategic plan 2005–2010 // Copengagen, Denmark: the office, 2005.
8. *WHO*. Resolution Eur/RC60/R12 of the WHO Regional Committee for Europe Renewed commitment to elimination of Measles and Rubella and prevention of congenital Rubella syndrome by 2015 an sustained support for polio-free status in the WHO European region // 3 Resolution EURO RC60. — 2010. — P. eRes 12.pdf.
9. *Zheng D.-P., Ярулин В.Р., Зверев В.В., Ильясов Ю.Ю.* Особенности генотипов вируса краснухи, циркулирующего в России // ЖМЭИ. — 2005. — № 6. — С. 19–23.

2.3.5. ВИЧ-инфекция и СПИД (см. пар. 1.2.2.5.11)

(*Бобкова М.Р., Урываев Л.В.*)

История. ВИЧ известен как этиологический агент СПИДа. Первый случай СПИДа был зарегистрирован в 1981 г. в США у пациента-мужчины, практиковавшего секс с мужчинами и имевшего одновременные клинические проявления редко встречающихся заболеваний: пневмоцистной пневмонии и саркомы Капоши. Вскоре аналогичные случаи тяжёлой иммуносупрессии, сопровождающиеся снижением циркулирующих в крови Т-хелперных клеток, были обнаружены у гемофиликов и потребителей в/в наркотиков. Эпидемиологический анализ показал, что болезнь имеет инфекционную природу, передаётся половым путём, а также с кровью и её продуктами.

В 1983 г. вирус, позднее получивший название ВИЧ-1 (HIV-1 — human immunodeficiency virus), был впервые выделен двумя группами учёных в США (R.C. Gallo и соавт.) и Франции (L. Montagnier и соавт.), став третьим по счёту описанным в литературе ретровирусом человека (два других вируса — HTLV-I и HTLV-II — были открыты группой R.C. Gallo в 1981–1982 гг.). Второй вирус, вызывающий тот же спектр синдромов, — ВИЧ-2 (HIV-2) — был обнаружен в 1985 г. в Западной Африке. Ретроспективные исследования коллекций сывороток крови относят наиболее ранний случай выявления АТ к ВИЧ к 1959 г. (Заир).

ВИЧ-1 стал основной причиной пандемии СПИДа в мире; ВИЧ-2 — менее вирулентный вирус, и, хотя он встречается в мире повсюду, широкое распространение его отмечено только в Африке.

Происхождение. Вопрос о происхождении ВИЧ-1 и ВИЧ-2 долго дебатировался в научной среде, однако к настоящему моменту получены достаточно убедительные доказательства того, что эти инфекции — типичные антропозоонозы, а естественными хозяевами вирусов являются африканские обезьяны — шимпанзе и дымчатый мангобей. Вирусы имеют принципиальную общность структуры вириона и генома, однако значительно (до 25% генома) различаются последовательностями вгРНК и белков. ВИЧ-2 более близок к вирусам иммунодефицита обезьян и может заражать многие виды приматов, не вызывая при этом симптомов иммунодефицита; ВИЧ-1 заражает только человека и шимпанзе.

Вопрос о том, когда и каким образом произошло попадание инфекции в популяцию человека, остаётся невыясненным. По-видимому, это связано было не с мутационной трансформацией обезьяньего вируса, а с передачей отдельно взятой популяции вируса изолированной популяции человека в результате изменения сексуального поведения, миграционных процессов и т.п. Дата первого попадания ВИЧ к человеку по данным молекулярных исследований относится к 20–30 годам прошлого века.

Для ВИЧ-1 такие «заносы» в популяцию человека происходили по меньшей мере трижды, в результате чего существуют три основные группы вируса, заметно различающиеся между собой по последовательности генома, — M (в пределах этой группы выделяют 14 подтипов), N и O. Семь подтипов ВИЧ-2 (большинство из них выявлены лишь однажды), может быть, также сформировались в результате независимых «заносов».

Как стало известно сравнительно недавно, одновременное заражение человека двумя и более вариантами ВИЧ возможно и даже происходит достаточно часто; по разным данным, два неодинаковых вируса выявляются у 5–10% людей в регионах, где инфекция широко

распространена и генетически неоднородна. Это событие может произойти как в результате коинфекции, так и суперинфекции, что неудивительно, так как АТ к ВИЧ практически неспособны защитить человека от нового заражения. Двойное заражение чувствительной клетки составляет основу для важного события в эволюции ВИЧ, которое называется *рекомбинацией*. Механизм этого явления представляется следующим: после двойного заражения клетки в первом цикле размножения вируса формируются вирусные частицы, включающие две разные матрицы РНК. В следующем цикле на этапе обратной транскрипции происходит собственно рекомбинация, которая чаще всего является следствием смены матрицы в ходе «прыжков», совершаемых ОТ (рис. 2.3.24).

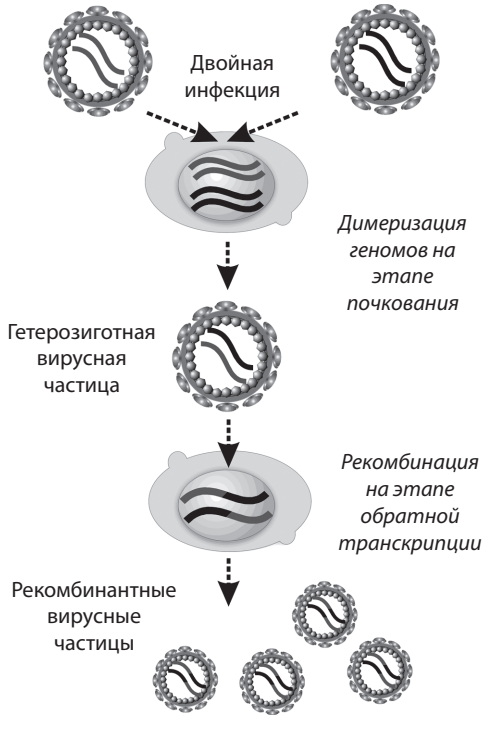


Рис. 2.3.24. Схема формирования рекомбинантных форм ВИЧ-1. На первом этапе происходит образование вирусов с гетерозиготным геномом. Эти гетерозиготные частицы заражают чувствительные клетки; на этапе обратной транскрипции образуются вирусы, геном которых включает участки от обеих матриц. «Перекрёст» носит название *точки рекомбинации*

Результатом этого процесса становится формирование новых — рекомбинантных — вариантов вируса, которые способны наравне с основными подтипами циркулировать и вызывать эпидемические вспышки; в этом случае их называют циркулирующими рекомбинантными формами ВИЧ-1 (CRF — circulating recombinant forms). Вирусы, образовавшиеся подобным образом, но обнаруженные лишь однажды, называют уникальными рекомбинантными формами (URF — unique recombinant forms); многие из них имеют мозаичную структуру генома, т.е. включают фрагменты нескольких подтипов ВИЧ (рис. 2.3.25).

Распространение генетических вариантов ВИЧ-1 в мире неравномерно. В большинстве развитых стран преобладает подтип B, получивший широкое распространение в группе мужчин, практикующих секс с мужчинами. Подтип C составляет большинство в Индии и Южной Африке. В Бразилии преобладает

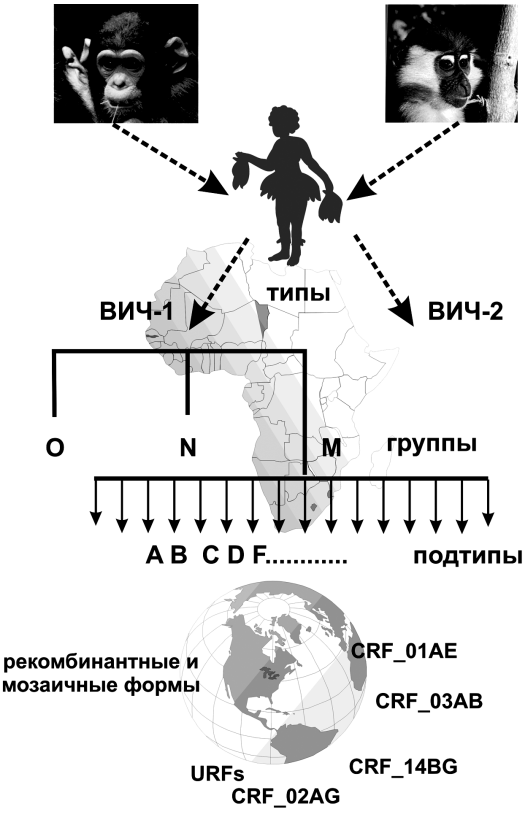


Рис. 2.3.25. Таксономические группы ВИЧ

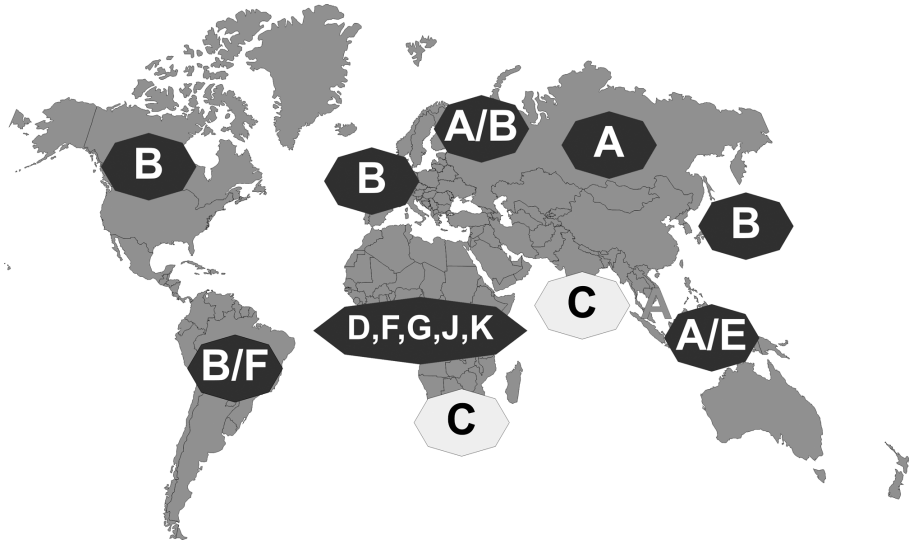


Рис. 2.3.26. Распространение генетических вариантов ВИЧ-1 в мире

рекомбинантный вариант B/F, в Юго-Восточной Азии чаще других встречается рекомбинант A/E (рис. 2.3.26). В России с начала эпидемии в 1996 г. доминирует (более 90%) вариант подтипа A ВИЧ-1; кроме него встречаются варианты подтипа B и других подтипов, а также рекомбинанты A/B и A/G.

Эпидемиология. Основные способы передачи ВИЧ-инфекции характерны для всех парентеральных инфекций (таких, как гепатиты B и C) и включают:

- гетеро- и гомосексуальные контакты;
- кровь и её продукты: переливание крови, в/в потребление наркотиков, профессиональные заражения (например, при уколе иглой риск заражения составляет 0,3%);
- пересадку органов и тканей;
- вертикальную передачу (от матери к ребёнку); происходит внутриутробно, в период родов или при кормлении грудью;

ВИЧ-инфекция не передаётся при укусах кровососущих насекомых, бытовых контактах, через слюну и слезную жидкость.

Вероятность передачи ВИЧ-инфекции неодинакова в течение развития болезни; считается, что инфекционность коррелирует с вирусной нагрузкой и максимальна на самых ранних стадиях инфекции (до появления специфических противовирусных АТ) и на поздних стадиях при наличии симптомов иммунодефицита. Вопрос об отсутствии риска половой передачи ВИЧ при неопределяемой вирусной нагрузке как результате успешной терапии продолжает дебатироваться. Частота передачи ВИЧ-2 по сравнению с ВИЧ-1 снижена (половой путь — в 10 раз; от матери к ребёнку — в 20 раз). Возможно, причина этого — низкая вирусная нагрузка, характерная для ВИЧ-2-инфекции.

По данным ВОЗ, на конец 2010 г. число людей, живущих с ВИЧ, в мире составило 34 млн, из них 22,9 млн — в Африке. Эпицентром эпидемии, вызываемой ВИЧ-1, является Восточная Африка, ВИЧ-2 распространен преимущественно в Западной Африке, хотя в последние годы он всё чаще выявляется в странах Европы и юго-западных регионах Индии. В эндемичных регионах ВИЧ-2 не вызывает эпидемии СПИДа; как было показано, это происходит главным образом благодаря высокой частоте встречаемости случаев асимптоматического течения ВИЧ-инфекции и длительной непрогрессии.

Географическое распространение и распределение по группам риска заражения в мире неравномерны. В Африке ВИЧ-инфекция максимально распространена в странах, расположенных к югу от Сахары. Инфекция не ограничена определёнными группами риска, соотношение

мужчин и женщин равно примерно 1:1, а в некоторых странах женщины составляют большинство. Распространённость значительна в некоторых, прежде всего урбанизированных, регионах (в Заире и Уганде 7 и 18% среди доноров крови соответственно); в Ботсване и Южной Африке 24,8 и 17,8% взрослого населения заражены ВИЧ соответственно.

В Южной Америке и странах Карибского региона с ВИЧ-инфекцией живут около 1,5 млн человек (данные 2010 г.). Основной путь заражения — гомо- и гетеросексуальные контакты, соотношение мужчин и женщин равно примерно 4:1, распространённость — 1–2,5%.

В странах Азии число инфицированных составляло в 2010 г. 4,8 млн, из них половина — в Индии. В этом регионе наблюдается значительный рост распространённости ВИЧ-инфекции в основном среди работников секс-бизнеса (Таиланд) и лиц, употребляющих инъекционные наркотики (Китай), от них распространение инфекции продолжается в популяции посредством незащищённых гетеросексуальных контактов (Индия, Камбоджа, Вьетнам).

В развитых странах общее число людей, живущих с ВИЧ, продолжает расти отчасти благодаря применению продлевающей жизнь антиретровирусной терапии, отчасти из-за роста числа новых диагнозов ВИЧ в Западной Европе начиная с 2002 г. (в большей степени за счёт притока рабочей силы из Восточной Европы). Основным фактором риска ВИЧ-инфекции остаётся небезопасный секс между мужчинами (44% всех случаев ВИЧ-инфекции), незащищённые гетеросексуальные половые отношения (34% случаев) и использование нестерильного инъекционного инструментария для потребления наркотиков (17%). Суммарное число лиц, живущих с ВИЧ в Северной Америке и Западной Европе, в 2010 г. составило 2,3 млн.

Эпидемия ВИЧ в Российской Федерации и странах СНГ продолжает развиваться. Общее число зарегистрированных инфицированных лиц достигает 1,5 млн, распространённость — 0,9%; около 90% новых случаев приходится на Россию и Украину. С 2001 г. распространённость возросла на 250%, что позволяет расценивать эпидемию в регионе как развивающуюся самыми высокими темпами в мире. Для сравнения: за тот же период распространённость в Африке снизилась с 5,8 до 5,0%, в Юго-Восточной Азии произошла стабилизация на уровне 0,3%.

Эпидемии в других странах региона, хотя и значительно меньшие по масштабам, также продолжают расти: число инфицированных в Казахстане, Киргизии и Узбекистане исчисляется уже десятками тысяч, в Армении, Грузии и Азербайджане счёт идёт на тысячи, при этом скорость распространения ВИЧ-инфекции не снижается.

Размножение ВИЧ в клетке. ВИЧ-1 и ВИЧ-2 относятся к ретровирусам С-типа; структура вирусной частицы и генома, особенности репликации и жизненного цикла этих вирусов описаны в пар. 1.2.2.5.12. Репликация ретровирусов подвержена ошибкам (в основном на стадии обратной транскрипции) и характеризуется высокой частотой спонтанных мутаций (в среднем происходит от 1 до 10 ошибок на один геном за один цикл репликации). Из-за высокой скорости репликации вируса и большой частоты мутаций у одного и того же больного накапливается множество близких вариантов вируса, называемых квазивидами. В результате отбора (например, под действием лекарственных препаратов и иммунитета) преимущественно сохраняются квазивиды, приобретшие в результате мутаций устойчивость к антиретровирусным препаратам (ген *pol*) и факторам иммунной защиты (гены структурных и неструктурных белков).

Функция регуляторных (Tat и Rev) и дополнительных (Nef, Vpr, Vpu (Vpx у ВИЧ-2) и Vif) белков, синтезирующихся на ранних этапах репликации, известна лишь отчасти.

Белки Tat и Rev накапливаются в ядре и связываются с определёнными участками вирусной РНК: первый с трансактивируемым регуляторным элементом (TAR) в области длинных концевых повторов, второй — с Rev-чувствительным регуляторным элементом (RRE) в области гена *env*. Белок Tat активирует транскрипцию промоторной области LTR и необходим для репликации вируса. Белок Rev обеспечивает транспорт несплайсированных форм мРНК

из ядра и переключение синтеза регуляторных белков на синтез структурных.

Белок Nef подавляет экспрессию молекул CD4 и HLA классов I и II на поверхности инфицированных клеток, позволяя вирусу ускользать от распознавания CTL и $CD4^+$-Т-хелперами. Белок Vpr играет важную роль в переносе провируса в ядро и вызывает задержку пролиферации клетки в фазе G2. Белок Vpu ВИЧ-1 участвует в разрушении комплексов CD4-gp160 в эндоплазматической сети, позволяя тем самым gp160 включаться в формирование новых вирионов. Функция белка Vpx ВИЧ-2 изучена недостаточно; он причастен к ядерному импорту и важен для эффективной репликации ВИЧ-2 в моноцитах, но не в Т-клеточных линиях. Белок Vif блокирует ингибиторную активность APOBEC-3G — внутриклеточного фермента, дезаминирующего цитозин в составе мРНК или ДНК, что приводит к накоплению мутаций G/A и распаду вирусной ДНК. APOBEC-3G синтезируется в лимфоцитах и макрофагах — основных мишенях ВИЧ-инфекции, таким образом, Vif подавляет размножение ВИЧ-1 в этих клетках.

Патогенез. Основным рецептором для проникновения ВИЧ-1 в клетку является CD4, присутствующий на поверхности Т-хелперов и макрофагов, а также дендритных клеток, клеток Купфера, микроглиальных клеток и многих других. В роли корецепторов выступают рецепторы хемокинов CCR5 или CXCR4. После связывания с рецептором CD4 gp120 претерпевает конформационные изменения, обеспечивающие последующее эффективное взаимодействие его с корецептором, затем в gp41 начинаются конформационные изменения, в результате которых он укорачивается и внедряется в мембрану клетки-мишени (рис. 2.3.27). На последнем этапе происходит слияние мембран вируса и клетки с последующим высвобождением содержимого вирусной частицы в цитоплазму.

Главная мишень вируса — макрофаги и активированные $CD4^+$-Т-клетки. Ключевым местом репликации ВИЧ служит лимфоидная ткань (подслизистая кишечника и лимфоузлы). Ведущим звеном патогенеза ВИЧ-инфекции является гибель $CD4^+$-Т-клеток и связанное с ней угнетение всех звеньев иммунной системы. Основной причиной гибели Т-клеток в первые годы исследования ВИЧ-инфекции считали неконтролируемую репликацию и цитопатический эффект вируса, однако эти представления не подтвердились множеством наблюдений. *Современные взгляды* связывают механизм сокращения популяции Т-клеток в первую очередь не с непосредственным их инфицированием, а с гиперактивацией и, естественно, следующим за ней апоптозом множественных клонов Т-хелперов, среди которых преобладают не-ВИЧ-специфические. Степень

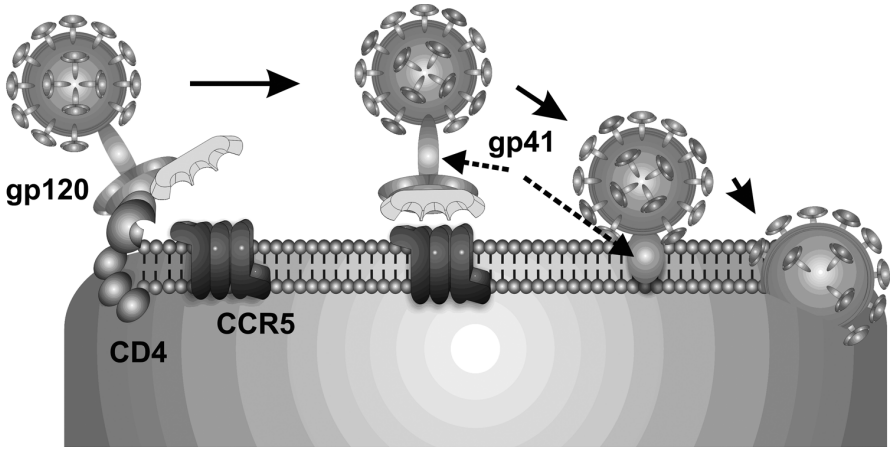


Рис. 2.3.27. Проникновение ВИЧ в чувствительную клетку:
CD4 — рецептор клетки; CCR5 — один из корецепторов; gp41 и gp120 — оболочечные белки ВИЧ

активации, определяемая наличием особых маркеров на Т-клетках (например, CD38), прогнозирует скорость прогрессии ВИЧ-инфекции и СПИДа более точно, чем классические показатели — вирусная нагрузка и число $CD4^+$-Т-клеток. В отличие от ВИЧ-инфекции у человека инфицирование приматов — естественных хозяев вирусов никогда не приводит к хронической активации, несмотря на высокий уровень репликации обезьяньих вирусов.

Феномен хронической неспецифической гиперактивации Т-клеток единственного объяснения не имеет. *Наиболее популярная теория* в основу его помещает комплексную дисфункцию иммунной системы, являющуюся результатом нарушения целостности слизистого барьера кишечного тракта. По мнению сторонников этой теории, это нарушение происходит в период острой ВИЧ-инфекции, сопровождаемой массивной гибелью CD4-Т-клеток в подслизистой. Следствием этой дисфункции является транслокация микробных продуктов (например, липополисахаридов) через стенку кишечника в системную циркуляцию. В свою очередь, микробные продукты обладают способностью стимулировать широкий спектр иммунных клеток, включая неинфицированные ВИЧ лимфоциты, В-клетки и макрофаги. Активация этих клеток, начавшись с их пролиферации, всегда завершается их апоптозом. Дополнительным фактором хронической активации становятся антигены окружающей среды и оппортунистических (т.е. постоянно присутствующих в организме) инфекций, особенно на последних стадиях инфекции.

Формирование обширного пула активированных Т-клеток даёт начало порочному кругу, поскольку ВИЧ инфицирует и уничтожает в первую очередь именно активированные клетки (рис. 2.3.28). Убыль CD4-Т-клеток включает механизмы гомеостаза иммунной системы, которые стимулируют активацию и пролиферацию Т-клеток и тем самым создают новые мишени для вируса. Параллельно с этим происходит сокращение популяции наивных Т-клеток как в количественном, так и качественном отношении.

У пациентов, получающих антиретровирусную терапию, степень активации иммунной системы значительно снижается, однако никогда не возвращается к нормальному уровню даже при условии стабильно недетектируемой вирусной нагрузки. Причиной этого считают остаточный уровень репликации ВИЧ в клетках-резервуарах.

При естественном течении ВИЧ-инфекции (в отсутствие лечения) число $CD4^+$-Т-клеток постепенно снижается, параллельно с этим происходят нарушение функции хелперов и сдвиг продукции клеток Th1, обеспечивающих синтез факторов противовирусного иммунитета, в сторону выработки Th2-лимфоцитов, активирующих воспалительную реакцию и гуморальный иммунный ответ.

Дендритные клетки при ВИЧ-инфекции выступают в двух противоположных ролях — выполняют присущую им антигенпрезентирующую функцию и способствуют переносу ВИЧ-1 в лимфоузлы благодаря присутствию на их по-

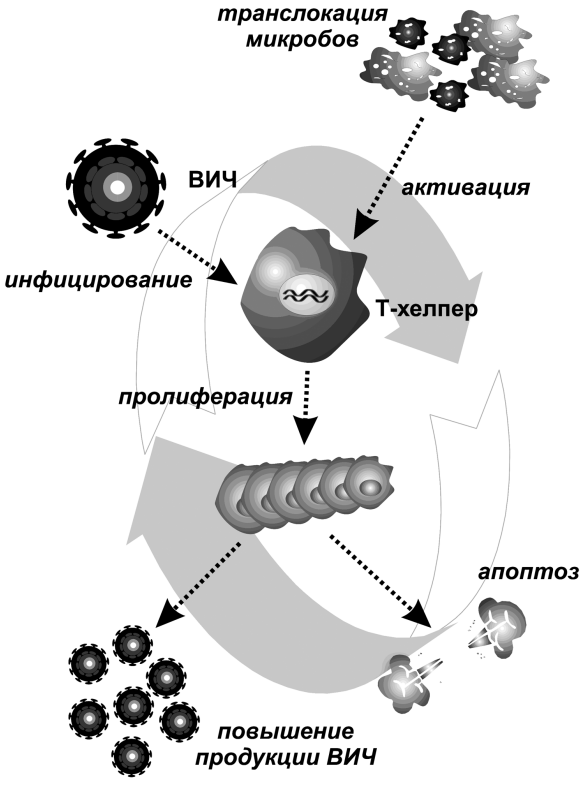


Рис. 2.3.28. Гипотетический механизм гибели CD4-Т-клеток (Т-хелперов) в результате хронической активации иммунной системы

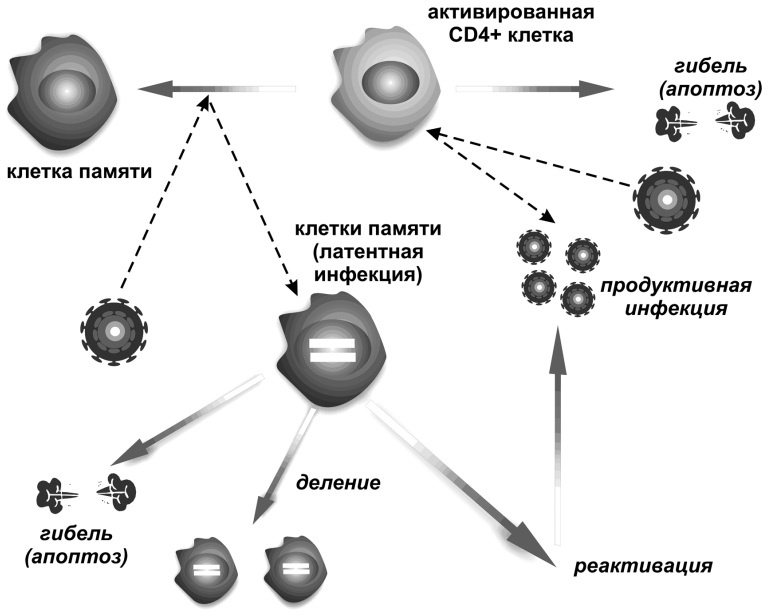


Рис. 2.3.29. Схема формирования пула инфицированных $CD4^+$-Т-клеток памяти

верхности молекул DC-SIGN, способных связывать вирус.

CTL ($CD8^+$-Т-клетки) играют ключевую роль в сдерживании репликации ВИЧ на ранних этапах. Со временем CTL-ответ ослабевает отчасти из-за появления «ускользающих» мутантов: распознанные ранее эпитопы перестают быть иммунодоминантными. Функция CTL у ВИЧ-инфицированных снижена, им присущи недостаток перфорина и незрелый фенотип. Показано, что чем больше спектр иммунных молекул (ИЛ-2, ИФН-γ, ФНО-α, CD107a и MIP-1β), который продуцируют $CD8^+$-Т-клетки, тем дольше они сохраняют свою антивирусную активность. Число $CD8^+$-Т-клеток в ходе ВИЧ-инфекции также снижается, хотя и не так существенно, как у Т-хелперов, возможно, будучи вторичным результатом потери специфичных Т-хелперов.

Роль гуморального иммунного ответа в течении ВИЧ-инфекции изучена меньше. Очевидно, что эффективность гуморального ответа в природных условиях недостаточна для элиминации вируса. Наличие нейтрализующих АТ у ВИЧ-инфицированных подтверждено рядом исследований, однако появление этих АТ, по-видимому, запаздывает: ко времени, когда это происходит, в плазме появляются и новые варианты вируса; таким образом, вирус постоянно «ускользает» от АТ.

Для ВИЧ-2 характерны сниженные вирулентность и патогенность по сравнению с ВИЧ-1 и частичный иммунный контроль инфекции; некоторые штаммы ВИЧ-2 независимы от CD4-рецепторов и способны инфицировать клетки, используя другие рецепторы. Клинически латентный период продолжается в среднем 10 лет и более, многие инфицированные остаются асимптоматичными в течение всей жизни, уровень смертности на 70% ниже, чем у ВИЧ-1-инфицированных.

Отличительная особенность персистенции ВИЧ — формирование пула инфицированных $CD4^+$-Т-клеток памяти, выступающих в роли основного резервуара латентной ВИЧ-инфекции (другими резервуарами служат макрофаги, дендритные клетки, микроглиальные клетки мозга, естественные киллеры и др.).

Инфицирование таких клеток, как принято считать, происходит в тот момент, когда они переходят из состояния активации в состояние покоя; в этот короткий период жизни Т-клеток они ещё пермиссивны для заражения, но уже не способны экспрессировать вирусный ге-

ном (рис. 2.3.29). Вскоре после внедрения вируса клетки переходят в латентное состояние с низким уровнем процессов биосинтеза. Свою способность к продукции ВИЧ они сохраняют и могут быть реактивированы в результате встречи с антигеном или действия цитокинов.

По мере образования и репликации новых вариантов вируса, включая лекарственно-устойчивые, они также сохраняются в резервуарах. Время полужизни $CD4^+$-Т-клеток памяти составляет в среднем 44 мес., что в сочетании со способностью к делению делает их практически пожизненными источниками вируса, принципиально затрудняет лечение и пока делает невозможным полное избавление организма от инфекции.

Лабораторная диагностика. Как правило, основанием для диагноза ВИЧ-инфекции служит обнаружение специфических АТ к ВИЧ, которые есть фактически у 100% ВИЧ-инфицированных. Наличие АТ свидетельствует о реакции гуморального иммунитета на вирус, однако не обеспечивает ни защиту от ВИЧ, ни иммунитет к ВИЧ-инфекции.

Постановка лабораторного диагноза включает обычно скрининговый тест ИФА с использованием сыворотки или плазмы венозной крови, в случае положительного результата — повторный ИФА в тест-системе с более высокой специфичностью, чем в первой тест-системе, и подтверждающий тест с применением иммуноблота. Согласно критерию ВОЗ, результат иммуноблота считают положительным при наличии двух полос, соответствующих белкам группы Env (gp41/gp120/gp160); существуют и другие критерии интерпретации результатов иммуноблота. В регионах с высокой распространённостью ВИЧ-инфекции приняты стратегии, в которых иммуноблот заменяют третьим ИФА (менее 10%) и даже сокращают число тестов до двух ИФА (более 10%).

Альтернативой скрининговому ИФА считаются экспресс-тесты последнего поколения, которые сравнялись с ИФА по чувствительности и специфичности и предназначены для исследования цельной или капиллярной крови. В их основе лежит один из четырех методов: реакция агглютинации, ИФА на полимерных мембранах (тест-полоски), иммунологический фильтрационный анализ либо иммунохроматография. Экспресс-тесты применяются в ургентных ситуациях (экстренная операция, роды), получение положительного результата требует подтверждения в лабораторных условиях.

Дополнительными признаками присутствия ВИЧ в организме являются антиген p24 ВИЧ, выявляемый методом ИФА, нуклеиновые кислоты ВИЧ (РНК и провирусная ДНК), а также вирус, изолированный в культуре (диагностического значения не имеет).

Антиген p24 ВИЧ присутствует в сыворотке крови на ранних этапах инфекции и не выявляется в латентном периоде в обычном тесте (его можно обнаружить, применяя тест с диссоциацией иммунных комплексов). Современные скрининговые тесты ИФА одновременно выявляют p24-антиген и специфические противовирусные IgM и IgG. Таким способом частично преодолевается одна из важнейших проблем тестирования донорской крови на ВИЧ, т.н. «период диагностического окна»: это срок, который проходит с момента заражения ВИЧ до появления диагностируемого уровня АТ (составляет от 21 дня до 3 мес.). Дополнительным методом решения этой проблемы в последние годы стало применение молекулярных методов детекции РНК ВИЧ в плазме крови (например, ПЦР).

Анализ провирусной ДНК ВИЧ, содержащейся в лимфоцитах крови, применяется главным образом в диагностике ВИЧ-инфекции у детей, рождённых ВИЧ-инфицированными матерями, так как положительный ИФА-тест на ВИЧ у большинства из них связан с присутствием материнских АТ. Обнаружение ДНК позволяет установить диагноз и начать в случае необходимости лечение ВИЧ-инфекции начиная с первых дней жизни.

Для исключения вероятности ложноотрицательного результата у ребёнка ПЦР-тест параллельно проводят с кровью матери; это позволяет установить, способен ли используемый тест определить штамм ВИЧ, заведомо общий для матери и ребёнка. Если ПЦР в материнской крови дал положительный результат, отрицательный результат ПЦР при исследовании крови ребён-

ка можно считать достоверным. Окончательное исключение диагноза ВИЧ-инфекции у ДНК-отрицательных детей проводится на основании отрицательных результатов ИФА.

Контроль эффективности специфической противовирусной терапии. Для определения момента начала терапии, а также для рутинной оценки эффективности применяемых схем лечения используются два основных метода — определение вирусной нагрузки (числа копий РНК в мл крови) и подсчёт числа $CD4^+$-Т-клеток (иногда одновременно с этим определяют число $CD8^+$-Т-клеток и другие иммунологические параметры).

Для количественного определения РНК ВИЧ в плазме крови, взятой из вены с добавлением ЭДТА, применяют ПЦР либо другие молекулярные тесты («разветвление ДНК», лигазная цепная реакция, ПЦР-РВ).

В случае неуспеха терапии (см. ниже) рекомендуется проведение анализа ВИЧ на лекарственную устойчивость. Применяются два вида тестов — генотипические и фенотипические. Фенотипические тесты позволяют оценить чувствительность вируса к антивирусному препарату путём определения концентрации лекарства, подавляющего размножение вируса *in vitro*. Генотипические тесты выявляют мутации в геноме вируса, ассоциированные с лекарственной устойчивостью, путём определения полной или частичной последовательности гена, направляющего синтез основных ферментов ВИЧ — протеазы и обратной транскриптазы.

Клиническая картина. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции (В.И. Покровский, 2001) включает:

1) стадию инкубации — период от момента заражения до появления реакции организма в виде клинических симптомов острой инфекции и/или выработки АТ, с продолжительностью от 3 нед. до 3 мес.;
2) стадию первичных проявлений, связанную с первичным ответом организма на внедрение и репликацию ВИЧ; продолжительность её составляет один год с момента появления симптомов острой инфекции или сероконверсии. Существует несколько вариантов/фаз течения этой стадии:
   - 2А — «бессимптомная», характеризуется отсутствием каких-либо клинических симптомов ВИЧ-инфекции;
   - 2Б — «острая инфекция без вторичных заболеваний», проявляется разнообразной клинической симптоматикой (мононуклеозоподобный синдром);
   - 2В — «острая инфекция с вторичными заболеваниями» (кандидозы, герпетическая инфекция);
3) субклиническую стадию, характеризующуюся медленным ростом иммунодефицита; длительность её составляет в среднем 6–7 лет;
4) стадию вторичных заболеваний, связанную со значительным иммунодефицитом и заканчивающуюся в среднем через 10–12 лет с момента заражения;
5) терминальную стадию, проявляющуюся необратимым течением вторичных заболеваний.

Основные проявления ВИЧ-инфекции и СПИДа связаны с развитием оппортунистических заболеваний, к числу которых относятся инфекции (протозойные — пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз, криптоспордиоз, грибковые — кандидоз, гистоплазмоз, бактериальные — *Mycobacterium avium*, вирусные — ЦМВ- и герпесная инфекция, гепатиты В и С), опухоли (саркома Капоши, злокачественная лимфома), неврологические нарушения (энцефалопатия, СПИД-дементный комплекс), кожные проявления (себорейный дерматит, герпес, контагиозный моллюск), поражения ЖКТ (диарея). Инфекция, вызываемая ВИЧ-2, манифестирует сходным образом; некоторые отличия есть в структуре заболеваемости. Так, в эндемичных регионах ВИЧ-2-ассоциированный энцефалит встречается в 18 раз чаще, чем при ВИЧ-1-инфекции, а саркома Капоши, наоборот, в 14 раз реже.

Лечение. Согласно большинству международных рекомендаций, момент начала терапии ВИЧ-инфекции определяется повышением вирусной нагрузки до 50–100 тыс. копий РНК/мл (эти значения — предмет постоянного уточнения), если число $CD4^+$-Т-клеток в крови не менее 350/мл. Все пациенты с клинически вы-

раженной ВИЧ-инфекцией, а также с числом $CD4^+$-Т-клеток менее 350 подлежат лечению. Все рекомендуемые в настоящее время схемы терапии включают не менее трёх препаратов (высокоактивная антиретровирусная терапия, ВААРТ).

Вирусная нагрузка в результате высокоэффективного лечения обычно снижается до неопределяемого уровня, т.е. менее 50–400 копий РНК/мл (вирусологический успех). Недостаточная эффективность лечения, требующая изменения схемы ВААРТ, регистрируется либо при отсутствии снижения вирусной нагрузки через 16 нед. от начала применения схемы, либо при получении двух возрастающих значений в последовательно взятых образцах плазмы. Однократно зарегистрированное повышение вирусной нагрузки с последующим возвращением к неопределяемому уровню («скачок») не считается поводом для немедленного изменения схемы ВААРТ. Относительно низкая вирусная нагрузка перед началом и значительное стабильное снижение в ходе лечения — хороший прогностический признак.

Иммунологический успех лечения определяется как рост содержания $CD4^+$-Т-клеток, иммунологической неудачей ВААРТ считается отсутствие прироста или сокращение числа лимфоцитов CD4. Иммунологический успех терапии не всегда совпадает с максимальным подавлением вирусной нагрузки, иногда число $CD4^+$-Т-клеток растет даже при незначительном сокращении виремии. Исходная вирусная нагрузка непосредственно иммунологический успех не определяет, но степень её снижения на фоне терапии может прогнозировать повышение числа клеток.

Клинический успех/неудача лечения зависит от его вирусологического и иммунологического результата и понимается как отсутствие/развитие неблагоприятного исхода (оппортунистических заболеваний, смерти). При этом болезнь не всегда свидетельствует о клинической неудаче лечения, пример этому — синдром восстановления иммунитета, при котором в первые недели после начала антиретровирусной терапии обостряются предсуществующие латентные бессимптомные инфекции на фоне роста числа $CD4^+$-Т-клеток и возобновления функции иммунной системы.

В настоящее время для лечения ВИЧ-инфекции доступно несколько групп антиретровирусных препаратов, действие которых направлено на разные этапы жизненного цикла вируса: нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, ненуклеозидные ингибиторы ОТ, ингибиторы протеазы, ингибиторы интегразы, антагонисты корецепторов (маравирок) и ингибиторы слияния (энфувиртид). На испытаниях находятся ингибиторы прикрепления и ингибиторы созревания (см. ниже), а также несколько принципиально новых препаратов. Общее число зарегистрированных препаратов, включая комбинированные, превышает 30 и продолжает расти.

Действие нуклеозидных ингибиторов ОТ (зидовудин, ставудин, ламивудин) направлено на ОТ ВИЧ, при этом они конкурируют с естественными нуклеозидами, аналогами которых являются. Изменение в молекуле рибозы нуклеозидных ингибиторов приводит к неспособности образовывать фосфодиэфирную связь, поэтому при их встраивании в растущую цепь ДНК её синтез останавливается. Нуклеозидные ингибиторы дают множество отдалённых побочных эффектов, в числе которых угнетение кроветворения, лактацидоз, полинейропатия и панкреатит. В значительной степени побочные эффекты нуклеозидных ингибиторов обусловлены токсическим действием на митохондрии, синтез ДНК которых они ингибируют.

Объектом действия ненуклеозидных ингибиторов ОТ (невирапин, делавирдин, эфавиренз) также является ОТ ВИЧ: средства этой группы неконкурентно связываются с обратной транскриптазой в непосредственной близости от участка присоединения к ней нуклеозидов. Образовавшийся комплекс блокирует участок связывания обратной транскриптазы, в результате процесс полимеризации существенно замедляется. Лечение ненуклеозидными ингибиторами осложнено тем, что риск перекрёстной лекарственной устойчивости на фоне их приёма очень высок, однако ненуклеозидный ингибитор в сочетании с двумя нуклеозидными ингибиторами чрезвычайно эффективен.

Ингибиторы протеазы (индинавир, саквинавир) встраиваются в активный участок фермента и препятствуют тем самым расщеплению полипротеина Gag–Pol на отдельные белки и последующему созреванию вирусных частиц, которые становятся неспособны заражать новые клетки. Все ингибиторы протеазы оказывают побочное действие на ЖКТ, при длительном применении способны вызывать липодистрофию и дислипопротеинемию.

Ингибиторы интегразы (ралтегравир) действуют на один из этапов интеграции — реакцию переноса цепи (см. пар. 1.2.2.5.12). Ключевым моментом действия RAL является не изменение конфигурации и непосредственное блокирование активного центра, а связывание с концевыми участками молекулы ДНК, которые образуются в результате 3′-процессинга, при этом важная роль принадлежит молекулам Mg^{2+}. Недостаток этой группы препаратов — значительная вероятность формирования устойчивых штаммов. Относительно механизма устойчивости к ингибиторам интегразы пока известно немногое, однако очевидно, что мутации резистентности ассоциированы с какими-то дефектами каталитического центра, приводящими к изменениям распознавания ДНК и связывания ионов металлов.

Процесс проникновения ВИЧ в клетку-мишень — $CD4^+$-лимфоцит — состоит из трёх основных этапов: 1) прикрепление ВИЧ к мембранному рецептору — молекуле CD4 (мишень для ингибиторов прикрепления); 2) взаимодействие ВИЧ с корецепторами CCR5 или CXCR4 (мишень для блокаторов корецепторов); 3) слияние ВИЧ с лимфоцитом (мишень для ингибиторов слияния).

Существующие на сегодня три класса лекарственных средств — ингибиторы прикрепления, блокаторы корецепторов и ингибиторы слияния — объединены в группу ингибиторов проникновения. Первый из этих классов находится в разработке.

Блокаторы (антагонисты) корецепторов пока представлены одним препаратом — маравироком, который способен связывать молекулы клеточного рецептора CCR5, препятствуя этим его взаимодействию с вирусной частицей. В ходе естественного патогенеза ВИЧ-инфекции может происходить смена фенотипа ВИЧ с преобладанием CXCR4-тропных вариантов, нечувствительных к маравироку, поэтому перед назначением этого препарата обязательно определение тропизма ВИЧ; для этого разработаны гено- и фенотипические методы.

Ингибитор слияния (фузии) энфувиртид связывается с белком ВИЧ gp41 во время слияния ВИЧ с клеткой-мишенью, препятствуя изменению его конформации и сокращению. Препарат достаточно эффективен, однако вводится подкожно и вызывает большое число побочных эффектов. Стабильные концентрации энфувиртида поддерживать трудно, возможно, поэтому мутации устойчивости к энфувиртиду возникают относительно быстро. В резервной терапии этот препарат может быть полезен многим пациентам, тем не менее в отдалённой перспективе, по-видимому, не выдержит конкуренции с новыми лекарствами.

Подсчитано, что к 2015 г. половина из ныне живущих лиц с ВИЧ благодаря ВААРТ достигнет возраста 50 лет и более. Известно, что благополучное старение включает в себя 8 факторов: продолжительность жизни, биологическое здоровье, эффективность мышления, ментальное здоровье, социальная адаптация, продуктивность, личностный контроль и удовлетворенность жизнью. К сожалению, ВИЧ-инфекция и эффекты её лечения пока не позволяют обеспечить соблюдение всех этих условий полностью, поэтому разработки новых препаратов направлены как на повышение собственно противовирусной эффективности, так и на максимальное приближение качества жизни пациентов к нормальному.

Профилактические мероприятия. Основные направления профилактики ВИЧ-инфекции соответствуют основным путям передачи инфекции. Для всех путей передачи общими являются методы работы, направленные на разъяснение правил безопасного поведения, обучение молодёжи в школах и институтах, привлечение средств массовой информации, а также все методы, предназначенные для максимально раннего выявления ВИЧ-инфекции и своевременного предупреждения партнёров.

К специфическим способам профилактики полового пути передачи ВИЧ-инфекции относятся отдаление начала половой жизни, ограничение числа партнёров, постоянное и правильное применение презервативов.

Для профилактики парентеральной передачи ВИЧ основным является скрининг донорской крови, а также методы карантинизации и инактивации инфекционных агентов в консервированной крови. Для профилактики передачи вируса через инструментарий для употребления наркотиков в некоторых странах введены программы обмена шприцев для потребителей инъекционных наркотиков. Профилактика профессионального заражения основана на обеспечении максимально безопасного стиля работы, в случае осуществления риска применяются программы профилактического лечения.

Профилактика передачи ВИЧ от матери к ребёнку включает три основных подхода: назначение будущей матери специфического курса лекарственной профилактики, проведение кесарева сечения и отказ от грудного вскармливания. При условии реализации всех трёх способов профилактики доля инфицированных детей сокращается до 1%.

В эпоху широкомасштабного применения ВААРТ один из важнейших методов профилактики заражения ВИЧ — своевременное назначение терапии и повышение приверженности к лечению. Эффективная терапия уменьшает вероятность заражения партнёра на фоне низкой вирусной нагрузки, а также делает менее вероятным возникновение лекарственно-устойчивых штаммов, повышая шансы на стратегический успех лечения в популяции в целом.

Профилактическая вакцина. Эффективная профилактическая (защищающая от заражения) вакцина должна быть основана в первую очередь на нейтрализующих АТ, а также вызывать достаточно эффективный клеточный иммунный ответ. Природные АТ к ВИЧ обладают некоторой нейтрализующей активностью, однако её недостаточно для создания защиты как по причине «ускользания» вируса от гуморального ответа, так и в силу недостаточной эффективности самих АТ. Сходные причины ограничивают возможности выработки клеточного ответа, способного элиминировать вирус. Тем не менее все попытки создания вакцины, предпринятые к настоящему времени и оказавшиеся практически безуспешными, основаны на сочетании искусственных антигенов, призванных индуцировать выработку АТ (белки групп Gag и Env) и CTL (те же белки и некоторые антигены регуляторных и вспомогательных белков).

Основные подходы к созданию вакцины (т.е. способы создания и сочетания антигенов) против ВИЧ включают: 1) живые аттенуированные вакцины; 2) инактивированный вирус; 3) живые рекомбинантные вакцины на основе вирусов; 4) синтетические пептиды; 5) рекомбинантные ДНК; 6) нативные белки вируса (Env, Gag); 7) антиидиотипические АТ.

Опасность применения двух первых вариантов потенциальной вакцины очевидна, поэтому их испытания на человеке не проводятся и не будут проводиться. Живые рекомбинантные вирусы (осповакцина, аденовирус), способные поддерживать высокий уровень синтеза специфических антигенов и вызывать оба вида иммунного ответа, служат основой для разработки современных вакцин, однако их применение связано с возможностью побочных эффектов. Применение синтетических пептидов осложняется невозможностью воспроизвести в их составе объёмную структуру природных антигенов вируса; та же проблема касается и рекомбинантных белков, имитирующих вирусные антигены. Комбинирование подходов и применение улучшенных схем иммунизации, возможно, позволит в будущем решить проблему вакцинирования против ВИЧ; предварительные варианты вакцины могут обладать частичной защитной способностью.

Литература

1. *Бобкова М.Р.* Иммунитет и ВИЧ-инфекция. — М.: Олимпия-Пресс, 2006. — 240 с.
2. *Доклад* ЮНЭЙДС о глобальной эпидемии СПИДа, 2010 // www.unaids.org/globalreport.
3. *Лечение* ВИЧ-инфекции 2011 // HIV Medicine, 2011 (Russian) / Ред. К. Хоффман, Ю.К. Рокштро. — www.arvt.ru.
4. *Карманный* справочник по лечению ВИЧ-инфекции и СПИДа у взрослых, 2010–2011 / Ред. Д. Бартлетт. — www.arvt.ru.

5. *Campbell-Yesufu O.T., Gandhi R.T.* Update on human immunodeficiency virus (HIV-2) infection // Clin. Infect. Dis. — 2011. — V. 52. — № 6. — P. 780–787.
6. *d'Ettorre G., Paiardini M., Ceccarelli G. et al.* HIV-associated immune activation: from bench to bedside // AIDS Res. Hum. Retroviruses. — 2011. — V. 27. — № 4. — P. 355–364.
7. *Eberle J., Gurtler L.* HIV types, groups, subtypes and recombinant forms: errors in replication, selection pressure and quasispecies // Intervirology. — 2012. — V. 55. — P. 79–83.
8. *Ende Z., Bonkosky M., Paiardini M.* HIV without AIDS: the immunological secrets of natural hosts // InTech. — 2011. — www.intechopen.com/books.
9. *Gifford R.J.* Viral evolution in deep time: lentiviruses and mammals // Trends Genet. — 2012. — V. 28. — № 2. — P. 89–100.
10. *Hecht R., Alban A., Taylor K. et al.* Putting it together: AIDS and the millennium development goals // PLoS Med. — 2006. — V. 3. — № 11. — P. 455.
11. *HIV* and SIV Nomenclature // www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HelpDocs/subtypes-more.html.
12. *Kannangai R., David S., Sridharan G.* Human immunodeficiency virus type-2 — a milder, kinder virus: an update // Indian J. Med. Microbiol. — 2012. — V. 30. — № 1. — P. 6–15.
13. *Lever A.M.L., Jeang K.T.* Insights into cellular factors that regulate HIV-1 replication in human cells // Biochemistry. — 2011. — V. 50. — № 6. — P. 920–931.
14. *Makedonas G., Betts M.R.* Living in a house of cards: re-evaluating CD8+ T-cell immune correlates against HIV // Immunol. Rev. — 2011. — V. 239. — № 1. — P. 109–124.
15. *Peiperl L., Coffey S., Bacon O. et al.* HIV InSite Knowledge Base // hivinsite.ucsf.edu/InSite.jsp?page=KB.
16. *Saksena N.K., Dwyer D.E., Wang B.* HIV recombination and pathogenesis — biological and epidemiological implications // InTech. — 2011.www.intechopen.com/books.
17. *Stebbing J., Gazzard B., Douek D.C.* Where does HIV live? // N. Engl. J. Med. — 2004. — V. 350. — P. 1872–1880.
18. *UNAIDS* Publications. — 2011. — http://www.unaids.org/en/resources/publications/2011.

2.3.6. Полиомавирусные инфекции (см. пар. 1.2.1.3.11)

(*Львов Д.К.*)

Возбудитель относится к сем. *Polyomaviridae* роду *Polyomavirus*, включающему вирусы человека — полиомавирус ВК (BKPyV — BK polyomavirus) и JC (JCPyV — JC polyomavirus), 5 вирусов обезьян, один вирус КРС, один вирус сирийских хомяков, два вируса мышей, один вирус кроликов и один вирус птиц. Возможно, в род будут также включены два вируса человека (HPyV 6 и HPyV 8), 11 вирусов млекопитающих (обезьян, летучих мышей, крыс) и три вируса птиц [1, 4, 7, 9, 12–14, 20, 29].

В 1971 г. D. Walker и соавт. выделили из ткани мозга больного демиелинизирующей прогрессирующей многофокусной лейкоэнцефалопатией (ПМЛ) вирус JC, а S. Gardner выделила похожий вирус, названный ВК, из мочи больного после супрессивной терапии по поводу заболевания почек (эти вирусы получили свои названия по инициалам больных).

Вирус JC многократно обнаруживали у больных ПМЛ, обычно заканчивающейся летально [15]. Вирус ВК ассоциируется с геморрагическим циститом, острым респираторным заболеванием детей, опухолями мозга, а также инсулиномой [8]. Оба вируса персистируют в почках и выделяются с мочой после реактивации латентной инфекции.

Полиомавирусы млекопитающих часто заражают своих хозяев без клинической симптоматики, в виде персистирующей инфекции. В других случаях возникает лёгкая симптоматика со стороны мочевого тракта и верхних отделов респираторного тракта [11].

Вирусы человека имеют глобальное распространение с АТ у большинства здорового населения [19]. Заражение зачастую имеет место в детском возрасте с последующей пожизненной персистенцией вируса в миндалинах, нижних отделах мочевого тракта, лимфатических тканях, костном мозге. Нередко поражаются почки. Реактивация вируса может происходить в период снижения иммунитета, включая ВИЧ-инфекцию [2, 16], в период беременности.

Вирусы способны повреждать клетки мочевой системы, обладают почечным тропизмом. При проникновении в ЦНС могут вызывать латентную инфекцию, а в некоторых случаях смертельную ПМЛ, обычно у детей с нарушенным иммунитетом [6, 15]. Считается, что ПМЛ служит причиной 2–4% летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией и получающих иммуносупрессивную терапию. Наиболее часто

поражается головной мозг с прогрессирующей симптоматикой: параличами, двигательными, речевыми и оптическими расстройствами, нарушениями психики. Летальный исход наступает обычно в течение 6 мес. [14]. Ограниченный терапевтический успех отмечен при использовании ИФН-β, ингибировании репликации вирусной ДНК с помощью аналогов нуклеиновых кислот и восстановлении иммунного статуса [8]. Для ранней диагностики поражения ЦНС используется комплекс методов, включающих электроэнцефалографию, МРТ, компьютерную томографию. Использование ПЦР для исследования СМЖ пока не принесло ощутимых результатов. Наибольший успех получен при гистопатологическом изучении биопроб мозга [8].

Недавно описанные полиомавирусы KI и WU найдены у пациентов с гастроэнтеритом [19], острым респираторным симптомом [7, 18, 31, 33]. Показана интеграция ДНК недавно описанного полиомавируса MC в клетки карциномы человека (клетки Меркеля) [3, 5, 25, 28], хотя роль вируса в малигнизации пока нельзя считать строго доказанной [10, 26, 27]. Два недостаточно пока изученных полиоловирусов (HPyV 6, HPyV 7) найдены в кожных соскобах здоровых взрослых людей [22, 23]. Большинство полиомавирусов при культивировании *in vitro* на грызунах и приматах вызывает развитие опухолей. Описан новый вирус, близкий вирусу от зелёных мартышек [23, 28].

Литература

1. *Allander T., Andreasson K., Gupta S. et al.* Identification of a third human Polyomavirus // J. Virol. — 2007. — V. 81. — P. 4130–4136.
2. *Babakir-Mina M., Ciccozzi M., Farchi F. et al.* KI and WU Polyomaviruses and CD4+ cell couts in HIV-1-infected patients, Italy // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 9. — P. 1482–1485.
3. *Bialasiewiez S., Lambert S.B., Wiley D.M. et al.* Merkel cell Polyomavirus DNA in respiratory specimens from children and adults // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 3. — P. 492–494.
4. *Costa C., Bergallo M., Terlizzi M.E. et al.* Lack of detection of lymphotropic Polyomavirus DNA in different clinical specimens // J. Clin. Virol. — 2011. — V. 51. — P. 148–149.
5. *Dalianis T., Ramquist T., Andreasson K. et al.* KI, WU and Merkel cell Polyomaviruses: a new era for human Polyomavirus research // Semin. Cancer. Biol. — V. 19. — P. 270–275.
6. *Falcone V., Panning M., Strahm B. et al.* Prolonged K1 Polyomavirus infection in immunodeficient child // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 4. — P. 706–708.
7. *Focosi D., Maggi F., Andreoli E. et al.* Polyomaviruses other than JGV are not detected in progressive multifocal leukoencephalopathy // J. Clin. Virol. — 2009. — V. 45. — P. 161–162.
8. *Friscue R.J.* JC and BK viruses // In: Encyclopedia of Virology / Eds. R.G. Webster, A. Granoff. — San Diego: Academic Press, 1994. — V. 2. — P. 752–757.
9. *Gaynor A.M., Nissen M.D., Whiley D.M. et al.* Identification of a novel Polyomavirus from patients with acute respiratory tract infections // PLoS Pathog. — 2007. — V. 3. — P. 64.
10. *Goh S., Lindau C., Tiveljung-Lindell A. et al.* Merkel cell Polyomavirus in respiratory tract secretions // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 3. — P. 489–491.
11. *Imperiale M.J., Major E.O.* Polyomaviruses // In: Fields Virology / Eds. D.M. Knipe, D.E. Howley. — 4th ed. — Phiiladelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins. — 2007. — P. 2263–2298.
12. *Johne R., Muller H.* Polyomaviruses of birds: etiological agents if inflammatory diseases in tumor virus family // J. Virol. — 2007. — V. 81. — P. 11554–11559.
13. *Kean J.M., Rao S., Wang M. et al.* Seroepidemiology of human Polyomaviruses // PLoS Pathog. — 2009. — № 5. — P. e1000363.
14. *Krumbholz A., Bininda-Emonds O.R., Wutzler P. et al.* Phylogenetic, evolution and medical importance of Polyomaviruses // Infect. Genet. Evol. — 2009. — V. 5. — P. 784–799.
15. *Major E.O., Amemiya K., Tornatore C.S. et al.* Pathogenesis and molecular biology of Progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelization disease of the human brain // Clin. Microbiol. — 1992. — V. 5. — P. 49.
16. *Miller M.A., Weibel C., Ferguson D. et al.* WU Polyomavirus in patients infected with HIV and Hepatitis C virus, Connecticut, USA, 2007 // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 15. — № 7. — P. 1095–1097.
17. *Mourez T., Bergeron A., Ribaud P. et al.* Polyomavirus KI and WU in immunocompromised patients with respiratory disease // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 1. — P. 107–109.
18. *Neske F., Blessing K., Ulrich F. et al.* WU Polyomavirus infection in children, Germany // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 4. — P. 680–681.
19. *Nguen N.L., Le B.-M., Wang D.* Serologic evidence of frequent human infection with WU and KI polyomaviruses // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 8. — P. 1199–1205.

20. *Nicol J.Y.J., Touze A., Robinot R. et al.* Seroprevalence and cross — reactivity of human Polyomavirus 9 // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 8. — P. 1329–1332.
21. *Ren L., Gonzalez R., Xu Y. et al.* WU Polyomavirus in fecal specimens of children with acute gastroenteritis, China // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 1. — P. 134–135.
22. *Sauvage V., Foulongne V., Cheval J. et al.* Human Polyomavirus related to African green monkey lymphotropic Polyomavirus // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 8. — P. 1364–1370.
23. *Scuda N., Hoffmann J., Calvignac-Spenser S. et al.* A novel human Polyomavirus closely related to the African green monkey — derived lymphotropic Polyomavirus // J. Virol. — 2011. — V. 85. — P. 4586–4590.
24. *Schowalter A.M., Pastreona D.V., Pumphrey K.A. et al.* Merkel cell Polyomavirus and two previously unknown Polyomaviruses are chronically shed from human skin // Cell. Host. Microbe. — 2010. — V. 7. — P. 509–515.
25. *Suda M., Feng H., Kwun H.J. et al.* T antigen mutations are a human tumor-specific signature for Merkel cell Polyomavirus // Proc. Natl. Sci. USA. — 2008. — V. 105. — P. 16272–16277.
26. *Tolstov Y.L., Knauer A., Chen J.G. et al.* Asymptomatic primary Merkel cell Polyomavirus infection among adults // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 8. — P. 1371–1380.
27. *Toracchino S., Foyle A., Sroller V. et al.* Lymphotropism of Merkel — cell Polyomavirus Infection, Nova Scotia, Canada // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16 — № 11. — P. 1702–1709.
28. *Touze A., Gaitan J., Maruani A. et al.* Merkel cell Polyomavirus strains in patients with Merkel cell carcinoma // Emerg. Infect. Dis. — 2009– V. 15. — № 6. — P. 960–962.
29. *Trusch F., Klein M., Finsterbusih T. et al.* Seroprevalence of human 23 Polyomavirus 9 and cross — reactivity to African green monkey — derived lymphotropic 24 Polyomavirus // J. Gen. Virol. — 2012. — V. 93. — P. 698–705.
30. *Van der Meijden E., Kazem S., Burgers M.M. et al.* Seroprevalence of trichodysplasia spinulosa — associated Polyomavirus // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 8. — P. 1355–1363.
31. *Van der Pol A.C., Wolfs T.E.M., Jansen N.J.G. et al.* Human Bocavirus and KI/WU Polyomaviruses in pediatric intensive care patients // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15 — № 3. — P. 454–457.
32. *Van der Zalm M.M., Rossen J.W.A., Van Ewijk B.E. et al.* Prevalence and pathogenicity of WU and KI Polyomaviruses in children, the Netherlands // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 14. — № 11. — P. 1787–1789.
33. *Wattier R.L., Vazquez M., Weibel C. et al.* Role of human Polyomaviruses in respiratory tract disease in young children // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 11. — P. 1766–1768.
34. *Wieland U., Mauch C., Kreuter A. et al.* Merkel cell Polyomavirus DNA in persons without Merkel cell Carcinoma // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 9. — P. 1496–1498.

2.3.7. Парвовирусные инфекции (см. пар. 1.2.1.3.9)

(*Алимбарова Л.М., Львов Д.К.*)

Возбудители относятся к сем. *Parvoviridae* подсем. *Parvovirinae* роду *Erythrovirus*, включающему парвовирус человека B19 (подтипы A6, Au, lali, V9, Wi, Wi, J35) и вирусы обезьян [6]. Описан также парвовирус человека 4 (HParV-4 — human parvovirus 4), отличный от других представителей сем. *Parvoviridae* [3, 25]. M.S. Jones и соавт. впервые выделил этот вирус от пациента с острым вирусным симптомом в 2006 г. в США [13]. Вероятно, этот вирус послужит прототипом для нового рода подсем. *Parvovirinae*. В дальнейшем в США и Англии вирус был изолирован от ВИЧ-инфицированных пациентов (6%), из трупов наркоманов, положительных на ВИЧ подтипа С (до 30%), из плазмы крови здоровых доноров [9]. Вирус был обнаружен также в костном мозге, в различных тканях ВИЧ-инфицированных, у больных с дисфункцией печени, у пациентов после трансплантации почек, в крови здоровых доноров [5, 27, 29, 30]. Возможно, вирус является причиной энцефалита [3]. Вирус изолирован от свиней и коров и имеет глобальное распространение [17, 18, 26, 28].

Парвовирусная инфекция (синонимы: B19 парвовирусная инфекция, инфекционная эритема, синдром отшлёпанных щек, пятая болезнь) — распространённое инфекционное заболевание антропонозной природы, вызываемое парвовирусом человека B19, характеризующееся широким спектром клинических проявлений, зависящих от иммунологического и гематологического статуса человека. Признаками парвовирусной инфекции являются: инфекционная эритема; артриты и артралгии;

транзиторный апластический криз; хроническая гемолитическая анемия; неиммунная водянка плода [4, 8, 11, 32].

Этиология. Первое упоминание о заболевании связано с именем немецкого педиатра Чамера, который зафискировал в XIX в. симптомы инфекционной эритемы. В середине 1880-х годов инфекционная эритема была выделена как самостоятельная нозологическая единица и названа «пятой болезнью», так как описали её пятой по счёту после кори, скарлатины, краснухи и болезни Филатова — известных классических экзантематозных заболеваний у детей.

Определение вирусной этиологии заболевания установлено в XX в. Возбудитель болезни был описан Y. Cossart в 1974 г. в Лондоне и назван «парвовирус человека B19», по порядковому номеру образца сыворотки крови здорового донора на панели B, из которой он и был впервые изолирован. Этиологическую роль парвовируса B19 в развитии заболевания — преходящего апластического криза у детей с серповидно-клеточной анемией — впервые установили J. Pattison и соавт. в 1981–1983 гг. В 1985 г. во время вспышки «пятой болезни» в Англии была найдена связь между парвовирусом B19 и развитием инфекционной эритемы у детей. В том же году была подтверждена связь между B19 и развитием артропатии.

Возбудителем заболевания является ДНК-содержащий вирус (*Parvoviridae*, *Erythrovirus*) B19. Вирус стабилен во внешней среде, устойчив к действию физических и химических факторов; чувствителен к кипячению и ограниченному числу обычных дезинфектантов (гипохлорид, формальдегид и др.). Вирус патогенен только для человека, обладает тропизмом к клеткам-предшественникам эритроцитов в костном мозге, селезёнке.

Эпидемиология. Источником инфекции являются люди как с острой, так и хронической формой заболевания, вирусоносители. Наиболее опасны больные в период виремии (до появления сыпи), а также больные с периодическими апластическими кризами. Дети, посещающие дошкольные и школьные учреждения, а также находящиеся в учреждениях круглосуточного пребывания, считаются основным источником передачи вируса взрослым.

Вирус передаётся от человека к человеку воздушно-капельным путём или при прямом контакте с отделяемым респираторного тракта. Передача вируса возможна также трансплацентарным путём. Ежегодный уровень сероконверсии среди женщин детородного возраста в эндемичные периоды составляет 1,5–3,0%, во время эпидемий — 3–34% [8]. Риск инфицирования плода повышается во время эпидемий, когда у женщин регистрируется наиболее высокий уровень сероконверсии. Около 30–40% матерей, первично инфицированных вирусом во время беременности, передают вирус плоду трансплацентарно, однако обычно это не представляет опасности для последнего. Заражение человека может происходить при пересадке органов и тканей, при гемотрансфузии с донорской кровью, а также очищенными продуктами крови (плазма, альбумин, гамма-глобулин, тромбоциты, концентраты фактора свёртывания крови VIII, IX). Специфические IgG встречаются у 29–65% доноров, IgM — у 1–3% доноров. По данным американских исследователей, вирус обнаруживается с частотой 1 на 3300–40 000 доноров; ДНК парвовируса B19 выявляется у 0,6% доноров; частота встречаемости виремии среди здоровых доноров (по данным гнездовой ПЦР) колеблется от 1:167 (во время эпидемии) до 1:35 000 [33]. Высокий уровень инфицированности B19 у здоровых доноров создаёт риск инфицирования реципиентов при гемотрансфузиях и трансплантации органов и тканей. Гемотрансфузионный путь передачи вируса наиболее характерен для больных гемофилией. Допускается возможность заражения человека половым путём. Установлено, что у 39% пациентов с ЗПППП в сыворотке крови присутствуют специфические АТ к B19, причём частота выявления таких АТ у гомо- и бисексуалов выше, чем у гетеросексуалов, и не зависит от практики в/в введения наркотиков.

Парвовирусная инфекция — заболевание с высокой контагиозностью: риск инфицирования у медицинских работников и социальных служащих в пределах 20–30%, среди членов семьи, контактировавших с больным, — 60–80%.

Вне эпидемии ежегодный уровень сероконверсии для медицинских работников составляет 0,4%, для учителей — 2,9%. В период эпидемии уровень сероконверсии повышается до 25% у учителей и до 50% — для детей. В распространении инфекции большое значение имеет длительность контакта здоровых людей с больными.

Парвовирусная инфекция регистрируется во всех странах мира, преимущественно у детей в возрасте 2–15 лет, однако подвержены инфекции абсолютно все возрастные группы. Новорождённые и дети первых 5–6 мес. жизни болеют редко вследствие малого числа контактов и наличия пассивного иммунитета, полученного от матери. Парвовирусная инфекция встречается с равной частотой у лиц обоего пола. Во время эпидемии чаще болеют девочки. Инфекционные артриты развиваются чаще у женщин, чем у мужчин.

Для инфекции характерна зимне-весенняя сезонность. Вместе с тем в стационарах, в закрытых коллективах эпидемические вспышки и спорадические случаи могут регистрироваться в любое время года. Эпидемические подъёмы заболевания отмечаются с интервалом 3–4 года, при котором 2 года с высоким уровнем заболеваемости сменяются двумя годами с пониженным уровнем.

Восприимчивость к заболеванию высокая, о чём свидетельствует обнаружение специфических IgG к данному возбудителю на различных территориях или в той или иной популяции. Увеличение выявления числа серопозитивных лиц наблюдается с возрастом обследованных: до 1 года АТ встречаются у 20,0% детей; 1–5 лет — у 17–30%; 5–15 лет — у 35–50%; к 30 годам они выявляются у 50–60%, старше 60 лет — у 85% обследованных. Распространение IgG к B19 имеет сходный характер в разных странах, тем не менее частота встречаемости АТ в различных географических районах неодинакова. Так, в Германии IgG к B19 обнаруживаются у 25% взрослого населения; в США (штат Коннектикут), Чили и России (в Москве) — у 50–60% [10].

Несмотря на высокий уровень обнаружения IgG к B19, виремия или ДНК вируса в крови (в плазме крови) у здоровых лиц наблюдаются редко и зависят от эпидемиологической характеристики периода исследования и используемой методики. В то же время у 2% здоровых лиц и у 10% детей с онкогематологическими заболеваниями можно обнаружить ДНК B19 в образцах костного мозга в отсутствии виремии [4].

По данным исследований, проведённых в 2006 г. во время эпидемических вспышек ИЭ в различных районах Беларуси, ДНК парвовируса B19 была выявлена в 84 (75,7%) образцах сыворотки крови больных из 111 исследованных [1]. Генетический анализ 84 штаммов показал их принадлежность к генотипу 1 с двумя кластерами. Наиболее высокая частота наличия ДНК парвовируса B19 была отмечена у 63 (94,0%) из 67 больных с серологически подтверждённым диагнозом парвовирусной инфекции (на основании выявления специфических IgM). У больных, которым диагноз был установлен по клиническим данным, ДНК вируса была обнаружена у 16 (61,5%) из 26 больных; у больных с клиническим диагнозом краснуха, отвергнутым на основании результатов лабораторного обследования, — в 5 (27,8%) из 18 образцов. Большинство парвовирусов 59 (69,4%) из 84 были изолированы у больных из Минска.

Патогенез. Вирус проникает в организм через слизистые оболочки верхних дыхательных путей, однако в инкубационном периоде репликации и накопления вируса в них не обнаружено. Затем вирус попадает в кровь и может быть выделен из неё в течение 1 нед. Одновремнно с вирусемией развиваются клинические симптомы заболевания.

Клетками-мишенями для B19 являются преимущественно клетки-предшественники эритроцитов в костном мозге и селезёнке, на поверхности которых имеются клеточные рецепторы, такие как гликолипид глобозид (Gb4), известный как P-антиген, облегчающий проникновение вируса внутрь клеток. Непермиссивные для вируса молодые активно делящиеся клетки, имеющие P-антиген и находящиеся в сердце, печени, лёгких, почках, эндотелии сосудов, синовиальной оболочке,

плаценте, также могут быть мишенью для вируса, но образования полноценных вирионов в них не происходит. Установлено, что 75–80% европеоидов имеют Р-антиген. Люди, у которых Р-антиген отсутствует, чувствительны к заражению В19 с частотой 1 на 200 тыс. случаев либо нечувствительны к заражению вовсе. Предполагается, что в качестве корецепторов, облегчающих проникновение В19 внутрь клеток, выступают β-интегрины ($\alpha_5\beta_1$-интегрин) и Ku80 — аутоантиген [21].

В клетках-предшественниках эритроцитов вирус реплицируется в высоких титрах, вызывает их агглютинацию, лизис, нарушает образование, что, в свою очередь, приводит к уменьшению числа эритроцитов, снижению концентрации гемоглобина и развитию анемии. Продолжительность репликации вируса составляет 21 сут. Репликация вируса в непермессивных клетках вызывает патологические изменения в миокарде, печени, а также трансплацентарную инфекцию у плода и т.д.

Клиническая картина. При типичном течении болезни различают два периода, последовательно сменяющих друг друга.

Первичный период характеризуется развитием виремии через 7–14 сут после заражения. Одновременно формируется общеинфекционный синдром в виде субфебрильного повышения температуры, умеренно выраженных воспалительных изменений в верхних дыхательных путях, насморка, гиперемии конъюнктив, головной боли, снижения аппетита, тошноты, диареи. В период виремии, продолжающейся в течение 4–9 сут, на фоне повышенной экскреции вируса из респираторного тракта (до появления сыпи) больной заразен.

Вторичный период болезни развивается через 16–24 сут после заражения и характеризуется появлением сыпи, артралгии. Сыпь на коже обусловлена иммунологическими причинами, в том числе наличием специфических противовирусных IgM в сыворотке крови (на фоне пика выделения вируса), а также иммунными комплексами, состоящими из вируса и АТ, располагающимися в капиллярах [4, 12, 32]. При появлении сыпи больной перестает быть заразным.

Появление артралгии (артрита) обусловлено как иммуноопосредованным воспалением, вызванным отложением иммунных комплексов в синовиальной оболочке, так и воспалительной реакцией в синовиальных тканях в ответ на образование фосфолипазы А2 минорным белком капсида парвовируса В19 [20]. *Пептиды* (являющиеся производными протеина VP2 и индуцирующие образование кросс-реактивных аутоАТ против кератина, коллагена и кардиолипина человека), *провоспалительные цитокины* — ИЛ-6, ИЛ-1β, ИФН-γ (повышенная секреция которых обусловлена неструктурным протеином NS1 вируса) также ответственны за развитие артрита и других воспалительных и аутоиммунных нарушений, ассоциируемых с вирусом. Установлена генетическая предрасположенность к развитию артрита у В19-инфицированных больных — носителей аллелей HLA-DRB1 {01, 04, 07}, HLA-DR4 и B27 [4, 12].

Развитие иммунного ответа длится в течение нескольких дней после первичного заражения и характеризуется выработкой специфических IgM и IgG. Первые образуются на ранней стадии после инфицирования (через 10–12 сут), их количество достигает максимума в течение 14 сут, после чего плавно снижается до минимального уровня. У некоторых пациентов IgM могут циркулировать в сыворотке крови в течение 3–6 мес., а у лиц с иммунодефицитом — в течение года.

АТ класса G, относящиеся ко вторичному иммунному ответу, можно обнаружить в сыворотке крови через 10–14 сут после появления симптомов, их уровень достигает максимума через 20–30 сут, остаётся повышенным в течение нескольких лет после перенесенной инфекции и сохраняется в течение всей жизни.

Протективный иммунитет носит преимущественно гуморальный характер. Появление IgM направлено против протеина VP2, развитие вторичного иммунного ответа (IgG) характеризуется увеличением авидности АТ и направлено против протеина VP1 и соответственно на снижение концентрации вирионов и клиренс вируса.

Специфические IgG к неструктурному белку NS1, являющиеся маркёром персистентной

или атипичной инфекции (артрита), можно обнаружить через 6 нед. после инфицирования в сыворотке крови ряда больных с увеличенным периодом виремии. У этих пациентов вирус приводит к инфицированию как пермиссивных, так и непермиссивных клеток, в которых ген экспрессии перемещается преимущественно к транскрипции гена неструктурного протеина NS1 по сравнению с VP1 и VP2. Благодаря наличию цитотоксического и апоптозного эффектов, приводящих к лизису клеток, NS1 освобождается из клеток и становится доступным для иммунной системы хозяина.

Клеточный иммунитет определяется Th1-клетками и носит вспомогательный характер.

Выраженность клинической картины обусловлена гематологическим и иммунологическим статусом пациента. У здоровых пациентов B19-инфекция носит самолимитирующий характер, сопровождающийся субклинической аплазией эритроцитов, а также клинически неопределяемым развитием через 6–10 сут после инфицирования лимфопении, нейтропении, тромбоцитопении. Тромбоцитопения может иметь центральный или периферический тип. Тромбоцитопения центрального типа обусловлена супрессией костного мозга и, возможно, цитопатологическим действием NS1-белка, который ингибирует образование колонии мегакариоцитов. Данный эффект обусловлен тропизмом вируса как к клеткам эритроидного ряда, так и к клеткам, не являющимся пермиссивными для репликации вирусной ДНК. Деструктивная тромбоцитопения периферического генеза может быть результатом иммунологически опосредованного образования антител к тромбоцитам, сопровождающегося последующим чрезмерным клиренсом тромбоцитов в ретикулоэндотелиальной системе.

У пациентов с гематологическими заболеваниями (с гемоглобинопатией или гемолитической анемией), сопровождающимися повышенным уровнем эритропоэза, виремия может привести к развитию апластического криза с временным уменьшением количества ретикулоцитов до неопределяемого уровня, приводящего к снижению уровня гемоглобина до 2–6 г/дл. Уменьшение гемоглобина до 1 г/дл встречается редко.

В последние годы опубликованы сообщения о длительном сохранении вируса B19 в организме человека, что дало возможность многим авторам отнести заболевание к группе хронических инфекций [4, 12]. У иммунокомпетентных пациентов низкий уровень ДНК вируса (до 10^5 копий/мл) может определяться в сыворотке крови в течение 1–3 лет после перенесённой острой инфекции. У пациентов в возрасте 47–58 лет возможно выявление ДНК вируса в костном мозге (в отсутствии клинических признаков болезни), что свидетельствует о реактивации персистентной инфекции или реинфекции. Механизм данного явления аналогичен таковому при опоясывающем герпесе, при котором имеет место возрастопосредованное снижение уровня специфических антител или клеточно-опосредованного иммунитета, ведущих к низкоуровневой реактивации или реинфекции.

У пациентов с пониженным иммунитетом (при нарушении развития иммунного ответа и снижения уровня элиминации вируса) парвовирусная инфекция может привести к хронической анемии и формированию персистентной формы заболевания, сопровождающейся изменениями в цитокиновом спектре, появлением нейроэндокринных расстройств, вторичных нарушений метаболизма, микроциркуляции и т.д. Нарушение микроциркуляции обусловлено тропизмом вируса к клеткам эндотелия сосудов и наиболее часто встречается у пациентов после трансплантации органов, в особенности почек. Нарушение микроциркуляции у таких больных протекает в виде тромбозов микроциркуляторного русла и приводит к нарушению функционирования пересаженного органа. Как правило, лихорадка, артралгия, апластическая анемия и тромбоцитопения предшествуют нарушению микроцирклляции.

Инфекционная эритема — главным образом болезнь детского возраста, характеризуется, как правило, нетяжёлым течением и проходит самостоятельно. У 20–50% людей парвовирусная инфекция протекает субклинически (в виде

лихорадки в лёгкой форме) или инаппарантно. В зависимости от возраста больных инфекционная эритема характеризуется различными симптомами — от эритематозной сыпи и лихорадки (преимущественно у детей в возрасте 2–15 лет) до артритов и лимфаденопатии. Инкубационный период составляет 4–17 дней. Типичное проявление инфекционной эритемы у детей — это ярко выраженная красная сыпь на лице, обеих щеках (синдром «отшлепанных щек»), при этом вокруг рта кожа остаётся бледной. Через несколько дней (1–4 сут) после первичной сыпи на лице у 20–40% пациентов на коже тела, верхних и нижних конечностей наблюдается вторичная эритематозная пятнисто-папулёзная сыпь. Затем она претерпевает обратное развитие, образуя кружевной, мраморный, сетчатый рисунок. У 20% пациентов сыпь может появиться вновь через несколько дней (иногда недель) после начала болезни под воздействием таких факторов, как резкая смена температуры, инсоляция, эмоциональный стресс. У взрослых сыпь часто отсутствует.

Синдром «перчаток и носок» (papular-purpuric «Gloves and Sacks Syndrome»), впервые описанный Harms и соавт. в 1990 г., также относится к проявлению инфекции. Синдром «перчаток и носок» встречается в различных странах мира (в Австралии, Чили, Бразилии, США, в странах Европы — Греции) у подростков и взрослых среднего возраста, в том числе у членов одной семьи. Примечательно, что синдром «перчаток и носок» развивается как у иммунокомпетентных, физически крепких людей без серьёзных соматических расстройств, так и у иммунокомпромиссных пациентов (у больных с болезнью Виллибранда, ВИЧ-инфицированных и др.). Наиболее часто регистрируется в весенние и летние месяцы. Инкубационный период составляет 10 сут. За 2 сут до высыпаний у больных возникают умеренно выраженные симптомы миалгии, артралгии, анорексии, слабости. Клинически синдром «перчаток и носок» проявляется отёком кистей и стоп, симметричной эритемой с чётко выраженной локализацией в области запястных суставов и лодыжек, внешним видом напоминающей перчатки и носки, быстрораспространяющимися пятнисто-папулёзными высыпаниями, разбросанными петехиями. Для заболевания характерна энантема — множественные эритематозные пятна и папулы можно обнаружить на твёрдом нёбе, а петехии, везикулы эрозии, афты — на слизистой рта. Заболевание сопровождается зудом, болезненностью, лимфоаденопатией, артралгией. У больных отмечается высокая лихорадка (39–40 °С), но общее состояние страдает мало. Данный синдром может сопровождаться аплазией эритроцитов, умеренно выраженной лейкопенией, тромбоцитопенией, повышенной СОЭ (до 58 мм/ч) и СРБ. Продолжительность заболевания составляет 7–11 сут. Через 2 мес. после пренесённой инфекции показатели крови, коагулограмма нормализуются, уровень СРБ снижается, антитела IgM и ДНК B19 не обнаруживаются. В литературе описаны случаи вариабельного течения экзантемы в зависимости от возраста у иммунокомпетентных членов одной семьи [22]. Экзантема может протекать у подростков в виде синдрома «перчаток и носок» и в виде преимущественно односторонней эритематозной сыпи на туловище, сопровождающейся симптомами миалгии, артралгии и артрита, у их родителей. Описаны случаи семейной парвовирусной инфекции, протекающей либо по типу синдрома «перчаток и носок», либо в виде полиморфной сыпи и синдрома головной боли.

Другие виды сыпи, такие как при ливедо (*livedo reticularis*), болезни Кавасаки, синдроме Джанотти—Крости, а также генерализованные петехиальные высыпания, кореподобная сыпь, односторонняя латероторакальная экзантема, асимметричная перифлексоральная экзантема иногда тоже имеют место.

Артралгии и артриты у детей наблюдаются достаточно редко (8–10%), в то время как среди взрослых больных встречаются более чем в 80% случаев и служат основным проявлением инфекции. В Швеции в 1994 г. после эпидемической вспышки парвовирусной инфекции был отмечен высокий подъём заболеваемости артритами на протяжении 12 мес. после эпидемии. Артриты развиваются одновременно с появлением специфических антител в крови. Симметричный артрит чаще всего пора-

жает мелкие суставы рук, ног; коленные или тазобедренные суставы в процесс вовлекаются редко. Артриты у детей отличаются быстротечностью, их продолжительность не превышает 2 нед. У небольшой части детей наблюдается затяжное течение артрита по типу юношеского ревматоидного артрита (болезнь Стилла), но без деструкции суставов. У девочек сыпь сопровождается моноартритом и является компонентом комплекса, включающего развитие сыпи, фарингита и артрита. У взрослых симптомы артрита сохраняются в течение месяца. У 60% женщин старше 30 лет наблюдается затяжное течение артритов, лихорадки или лимфаденопатии, продолжающееся в течение нескольких месяцев (иногда лет). Артриты при данной форме заболевания протекают по типу классических ревматоидных артритов и, хотя и имеют длительное течение, заканчиваются выздоровлением. Характерная особенность артритов при B19-инфекции в отличие от ревматоидных артритов — отсутствие как эрозивных изменений суставной кости, так и деформации суставов. У мужчин вышеперечисленные признаки встречаются гораздо реже.

Инфекция, развивающаяся *во время беременности у женщины, не имеющей иммунитета к парвовирусу B19*, представляет определённую опасность для здоровья и жизни плода. Наибольший риск для развития плода представляет инфицирование матери между 10-й и 22-й неделей гестации. Парвовирус B19 может вызвать у плода тяжёлую апластическую анемию, застойную сердечную недостаточность, неиммунную водянку и внутриутробную гибель. Смерть плода, как правило, наступает через 4–6 нед. после симптоматической инфекции, однако её наступление возможно и в более поздние сроки, вплоть до 12 нед. после инфицирования. У 10% беременных женщин парвовирусная инфекция приводит к спонтанным абортам в I и во II триместрах беременности, причём до 20-й недели гестации спонтанные аборты регистрируются в 14,8% случаев, а после 20-й недели гестации — в 2,3% случаев [24]. Причина при этом неясна, но может быть связана с мультисистемным поражением органов [19, 24].

Неиммунная водянка плода может быть вызвана разными причинами. Основные причины, ведущие к неиммунной водянке плода, следующие: фетальная анемия, характеризующаяся коротким периодом жизни фетальных эритроцитов, приводящая к выраженной анемии, гипоксии и сердечной недостаточности; фетальный миокардит, ведущий к сердечной недостаточности; нарушенная функция печени, вызванная прямым повреждением гепатоцитов и непрямым повреждением из-за отложения гемосидерина [24]. К признакам неиммунной водянки плода при УЗИ относятся: асцит, отёк кожи, плевральный и перикардиальный выпот и отёк плаценты [19]. По данным исследований, проведённых во время эпидемической вспышки «пятой болезни» в Великобритании, установлено, что риск заражения парвовирусом B19 беременных женщин, не имеющих иммунитета, составляет 13%, каждая четырёхсотая беременность осложняется парвовирусной инфекцией, а частота самопроизвольных абортов и внутриутробной гибели плода составляет 4,8%. Как правило, парвовирусная инфекция у матери протекает в атипичной форме в отсутствии характерной клинической симптоматики, что затрудняет раннюю диагностику. По данным последних исследований, гибель плодов у инфицированных беременных не превышает 5,9%; в большинстве случаев инфицирование матери не влияет на развитие плода, не вызывает у него внутриутробных аномалий и снижения массы тела, не требует прерывания беременности. Тем не менее в ряде случаев парвовирус B19 может способствовать внутриутробным аномалиям глаз, лица, сердечной недостаточности, дисфункции печени. Парвовирус B19 не вызывает неврологические расстройства, но тяжёлая анемия как одно из проявлений заболевания может быть независимым фактором риска развития длительно протекающих неврологических расстройств у новорождённых [11].

Транзиторные апластические кризы развиваются у B19-инфицированных пациентов с гематологическими заболеваниями (серповидноклеточной анемией, врождённым сфероцитозом, β-талассемией, аутоиммунной гемолитической анемией, острой транзиторной внутрисемейной

эритробластопенией), пароксизмальной ночной гемоглобинурией и ферментными дефектами эритроцитов, в том числе с дефицитом пируваткиназы или глюкозо-6-фосфатазы [23]. По данным научной литературы, 68–100% случаев транзиторных апластических кризов обусловлены парвовирусом B19. У детей это заболевание — первое проявление гематологической патологии, до этого хорошо компенсированной. Внезапное развитие анемии средней и тяжёлой степени, сопровождающейся выраженной бледностью, быстрой утомляемостью, слабостью, сонливостью, спутанностью сознания, одышкой и в редких случаях сыпью, относится к типичному проявлению острой фазы криза. На поздней стадии развиваются застойная сердечная недостаточность и некроз костного мозга, возникает угроза жизни. В пунктате костного мозга отсутствуют предшественники эритроцитов, несмотря на нормальное количество миелоидных клеток. Ретикулоцитопения длится обычно 7–10 сут. В отличие от инфекционной эритемы или артрита для этих больных характерны длительная виремия и высокая заразность.

Хроническая гемолитическая анемия развивается у B19-инфицированных больных с иммунными нарушениями, в том числе с иммунодефицитом или ВИЧ- инфекцией, с острым лимфолейкозом (на фоне химиотерапии), хронической миелоидной лейкемией, астроцитомой, онкологическими заболеваниями, у реципиентов после трансплантации костного мозга, почек, печени, у лиц, получающих высокие дозы иммуноглобулина или антиретровирусную терапию, а также у пациентов с дефицитом железа и значительной кровопотерей. При обследовании данной группы наблюдаемых следует учитывать, что специфические противовирусные АТ у них отсутствуют или выявляются в низком титре на фоне персистентной или рецидивирующей виремии. Вместе с тем в сыворотке крови и костном мозге этих пациентов можно обнаружить ДНК вируса с помощью количественной ПЦР или дот-блот-гибридизации. Клинически у них отмечаются слабость и бледность, в то время как иммунологически-опосредованные симптомы — сыпь и артралгия — не наблюдаются. В крови ретикулоциты либо отсутствуют, либо выявляются в низких значениях. Для предупреждения инфицирования больных с иммунодефицитом необходимо проводить скрининг препаратов крови и выбирать для них те препараты, которые имеют высокий титр IgG против B19.

У больных после трансплантации органов парвовирусная инфекция имеет тенденцию к хронизации и служит причиной развития внутрибольничных вспышек инфекции. У реципиентов органов или костного мозга, получающих в послеоперационном периоде иммунодепрессанты в высоких дозах, вирус может привести к дисфункции и отторжению трансплантата, развитию воспалительных процессов в миокарде, лёгких, печени. По данным литературы, ДНК вируса обнаруживается в 0,8% случаев у пациентов с миокардитом и в 3% случаев — у пациентов с отторжением трансплантата.

В ряде случаев парвовирус B19 может привести к развитию у больных разной степени выраженности миалгии, миокардитов (сердечной недостаточности), нефропатии, гломерулонефритов, гепатитов, неврологических расстройств (энцефалопатия, менингит, энцефалит, тонико-клонические судороги), гематологических изменений (панцитопения), сепсиса, пневмонии, ОРДС, вирусассоциированного гемофагоцитарного синдрома, системных аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, аутоиммунных васкулитов (узловатый периартериит, гигантоклеточный периартериит), идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, псевдоаппендицита, синдрома хронической усталости и т.д. Роль парвовируса B19 при этом установлена частично, так как вирус может быть и этиологическим агентом и кофактором возникновения заболеваний. Информация о частоте развития этих редких проявлений у инфицированных больных не всегда достоверна.

Парвовирусная инфекция у иммунокомпетентных пациентов может протекать одновременно в виде гепатита, гепатоспленомегалии и энцефалита при коинфекции с вирусами гепатита А и Е либо в виде генерализованной пятнисто-папулёзной сыпи, гепатоспленоме-

галии, генерализованных тонико-клонических судорог, билатеральной цервикальной лимфаденопатии, мелены, высокоуровневой лихорадки. Роль парвовируса B19 у таких пациентов подтверждается обнаружением гигантских проэритробластов в пунктате костного мозга, серологическими тестами, ПЦР [14, 15].

Диагностика парвовирусной инфекции осуществляется на основании клинико-эпидемиологических данных и результатов лабораторных исследований. Основные методы лабораторной диагностики — МФА, РИА, ИФА, направленные на определение специфических противовирусных АТ. В последние годы стандартным методом определения АТ к парвовирусу B19 стал ИФА на основе рекомбинантных антигенов парвовируса B19 таких фирм, как Medac, IBL (Германия), Novatec (Германия), Seiken (Япония), Biotrin International (Ирландия). IgM к парвовирусу B19, свидетельствующие о текущей или недавно перенесенной инфекции у иммунокомпетентных пациентов, определяют преимущественно с помощью твердофазного ИФА с рекомбинантным структурным белком капсида VP2; антитела IgG — с помощью рекомбинантного протеина VP1 [2, 4, 12]. При постановке диагноза внутриутробной инфекции у плода на основании результатов серологических исследований фетальной крови следует помнить, что собственные специфические IgM у плода образуются не ранее 22 нед. гестации, а ложноотрицательные результаты могут регистрироваться и позже 22 нед.

К наиболее чувствительным методам индикации вируса относят молекулярно-биологические методы — молекулярную гибридизацию (дот-, слот-блотинг) и ПЦР (гнездовая и количественная ПЦР), позволяющие выявить ДНК вируса в клинических образцах (сыворотке крови, лейкоцитах, синовиальных жидкости и мембране, костном мозге, в отделяемом респираторного тракта, в амниотической жидкости или крови плода) [4, 7, 12, 16]. При молекулярной гибридизации ДНК вируса легче обнаружить в лейкоцитах, чем в сыворотке крови пациентов. При использовании серологических и молекулярно-биологических методов исследования следует помнить, что у больных с преходящими апластическими кризами можно обнаружить IgM к вирусу, у больных с иммунодефицитом и хронической анемией специфических АТ нет, но в сыворотке крови выявляются частицы вируса и вирусная ДНК.

Цитологическое исследование мазков крови (костного мозга) с подсчётом числа ретикулоцитов и определением типичных дегенеративных изменений в клетках миелоидного и мегакариоцитного рядов (появление гигантских пронормобластов диаметром 25–32 мкм, с большими эозинофильными внутриядерными включениями, вакуолизацией цитоплазмы, характерными выступами по типу «собачье ухо») показано у пациентов с признаками клинически значимой анемии или транзиторного апластического криза. У онкологических больных цитологическое исследование мазков крови (костного мозга) — основной диагностический метод, так как в результате выраженной иммунодепрессии клинические симптомы и серологические маркеры парвовирусной инфекции у них могут отсутствовать.

В клиническом анализе крови у детей и взрослых наблюдаются в разной степени выраженные нейтропения, тромбоцитопения. При синдроме «перчатки и носки» характерно повышение СОЭ до 21–50 мм/ч. Маркёром активности заболевания при артритах служит повышение уровня ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов. Ультразвуковое исследование и определение α-фетопротеина проводят беременным женщинам с осложнённым течением беременности.

В связи с тем что парвовирус B19 не способен эффективно реплицироваться в стандартных линиях культур клеток, широкое использование вирусологического метода диагностики данного агента ограниченно. Выделение вируса из клинического материала возможно *in vitro* в первичных культурах клеток человека и обезьян (в культуре клеток-предшественников эритроидного ряда — культуре клеток костного мозга, печени плода, пуповинной крови, периферической крови), а также в специальных линиях мегакариобластных клеток человека — MB-02 и UT-7/Epo-S1 и клеток эритроидного лейкоза человека — JK-1 и KU812Ep6. Для за-

ражения используют культуры клеток с неполностью сформированным монослоем, на стадии активного деления клеточных элементов, в период пересева или в период их логарифмического роста (30–50% монослоя). Для инициации репликации вируса во всех клеточных системах требуется присутствие эритропоэтина. В инфицированных клетках вирус образует типичные внутриядерные тельца включения. Инфекция носит цитолитический характер и не сопровождается развитием других специфических изменений. Лабораторной модели инфекции на животных не существует.

Идентификацию вируса можно провести гистологически путём выявления внутриядерных включений. Во время периода вирусемии вирусные частицы можно обнаружить с помощью электронной микроскопии.

Дифференциальную диагностику проводят с корью, краснухой, скарлатиной, внезапной экзантемой, энтеровирусными инфекциями, псевдотуберкулёзом, системными заболеваниями, токсико-аллергическими состояниями, вызванными приёмом лекарств, с синдромом Кавасаки и т.д. При синдроме «перчаток и носок» дифференциацию осуществляют с заболеваниями, вызванными другими вирусами, в том числе ЦМВ, ВЭБ, HHV-{6, 7}, вирусом кори, Коксаки B6, HBV; при артралгии и артритах — с ювенильным артритом, ревматоидным артритом.

Прогноз при неосложнённой парвовирусной инфекции, как правило, благоприятный. У пациентов с нарушениями в системе иммунитета, с онкологическими заболеваниями, с заболеваниями крови, с водянкой плода — серьёзный.

Лечение. Специфического этиотропного лечения нет. Используется симптоматическая терапия. Для лечения суставного синдрома при артрите применяют нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, напроксен, ибупрофен). Больным с иммунодефицитом, с хронической парвовирусной инфекцией, а также беременным с водянкой плода назначают специфический гамма-глобулин в/в по различным схемам: в/в в дозе 1–2 г/кг в течение 2–5 сут либо 0,4 г/кг в течение 5 сут [4, 31, 32]. При неиммунной водянке плода возможно внутриутробное переливание крови.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана**.** К мерам профилактики заболевания относят своевременное выявление инфекции у ребёнка и членов его семьи. Возможность передачи парвовируса B19 с концентратами факторов свёртывания крови должна учитываться при использовании объединённых пулов компонентов крови и пулов плазмы у лиц с иммунодефицитами, заболеваниями крови, беременных и др.

Литература

1. *Ермолович М.А., Сейко Г.В., Саймолович Е.О. и др.* Молекулярная эпидемиология парвовирусной инфекции в Республике Беларусь // Вопр. вирусол. — 2010. — № 2. — С. 26–31.
2. *Beersma M.F.C., Claas E.C.J., Sopaheluakan T. et al.* Parvovirus B19 viral loads in relation to VP1 and VP2 antibody responses in diagnostic blood samples // J. Clin. Virol. — 2005. — V. 34. — P. 71–75.
3. *Benjamin L.A., Lewthwaite P., Vasanthapuram R. et al.* Human Parvovirus 4 as potential cause of encephalitis in children, India // Emerg. Infect. Dis. — 2001. — V. 17. — № 8. — P. 1448–1487.
4. *Broliden K., Tolfvenstam T., Norbeck O.* Clinical aspects of parvovirus B19 infection // J. Int. Med. — 2006. — V. 260. — P. 285–304.
5. *Biagini Ph., Dussol B., Toninssi M. et al.* Human Parvovirus 4 kidney transplant patients, France // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 11. — P. 1811–1812.
6. *Brown K.E.* The genus Erythrovirus // In: Parvoviruses / J.R. Kerr, S.F. Cotmore, M.E. Blom et al. — London: Hodder, Arnold, 2006. — P. 25–45.
7. *Cassinott P., Siegl G.* Quantitative evidence for persistence of human parvovirus B19 DNA in an immunocompetent individual // Europ. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2000. — V. 19. — P. 886–887.
8. *Feldman D.M., Timms D., Borgidda A.F.* Toxoplasmosis, parvovirus and cytomegalovirus in pregnancy // Clin. Lab. Med. — 2010. — V. 30. — № 3. — P. 709–720.
9. *Fryer J.F., Delwart E., Hecht F.M. et al.* Parvoviruses Par 4/5 in hepatitis C-inftcted persons // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — № 1. — P. 175–176.
10. *Gaggero A., Rivera J., Calquin E. et al.* Seroprevalencia de anticuerpos IgG contra Parvovirus B19 en donates de sangre de hospitals de Santiago, Chile // Rev. Med. Chile. — 2007. — V. 135. — P. 443–448.
11. *Giorgo E., De Oronzo M., Iozza I. et al.* Parvovirus B19 during pregnancy: a review // J. Prenatal Med. — 2010. — V. 4. — № 4. — P. 63–66.

12. *Heegaard E.D., Brown K.E.* Human parvovirus B19 // Clin. Microbiol. Rev. — 2002. — V. 15. — № 3. — P. 485–505.
13. *Jones M.S., Kapoor A., Lukashov V.V. et al.* New DNA viruses identified in patients with acute viral syndrome // J. Viral. — 2005. — V. 79. — P. 8230–8236.
14. *Kamlesh Y., Pallav G., Manjula M.* Seizure and hepatosplenomegaly — rare manifestation of parvovirus B19: a case report and review of the literature // J. Trop. Med. — 2011. — P. 287–289.
15. *Kishore J., Sen M.* Parvovirus B19-induced thrombocytopenia and anemia in a child with fatal fulminant hepatic failure coinfected with hepatitis A and E viruses // J. Trop. Pediat. — 2009. — V. 55. — № 5. — P. 335–337.
16. *Koppelman M.H., Cuypers H.T., Emrich T. et al.* Quantitative real-time detection of parvovirus B19 DNA in plasma // Transfusion. — 2004. — V. 44. — P. 97–103.
17. *Lavoie M.*, Sharp C.P., Pepin et al. Human Parvovirus 4 infection, Comeroon // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 4. — P. 680–683.
18. *Lau S.K., Woop C., Tse H. et al.* Identification of novel porcine and bovint Parvoviruses related to human Parvovirus 4 // J. Gen. Viral. — 2008. — V. 89. — P. 1840–1848.
19. *Levy R., Weissman A., Blomberg G. et al.* Infection by parvovirus B19 during pregnancy: a review // Obstet. Gynecol. Survey. — 1997. — V. 52. — P. 254–259.
20. *Lu J., Zhi N., Wong S., Brown K.E.* Activation of synoviocytes by the secreted phospholipase A2 motif in the VP1-unique region of parvovirus B19 minor capsid protein // J. Infect. Dis. — 2006. — V. 193. — P. 582–590.
21. *Manucata Y., Saito-Ito T., Kumura-Ishii K. et al.* Ku80 — autoantigen as a cellular coreceptor for human parvovirus B19 infection // Blood. — 2005. — V. 106. — P. 3449–3456.
22. *Martinez G., Elgueta A.* Manifestaciones purpuricas atipicas por parvovirus B19 en dos miembros de una familia. Caso clinico // Rev. Med. Chile. — 2008. — V. 136. — P. 620–623.
23. *Nguyen Q.T., Sifer C., Schneider V. et al.* Novel human erytovirus associated with transient aplastic anemia // J. Clin. Microb. — 1999. — V. 37. — P. 2483–2487.
24. *Public* health laboratory service working party on fifth disease. Prospective study of human parvovirus infection in pregnancy // Brit. Med. J. — 1990. — V. 300. — P. 1166–1170.
25. *Paning M., Kobbe R., Vollbach S. et al.* Novet human Parvovirus 4 genotype 3 in ifants, Ghana // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 7. — P. 1143–1146.
26. *Salvatori L., Lavorino C., Giglio A. et al.* Seroprevalence of anti-human parvovirus B19 antibodies in patients attending a centre for sexually transmitted diseases // New Microbiol. J. — 1999. — V. 22. — № 3. — P. 181–186.
27. *Schneider B., Fryez J.F., Reber U. et al.* Persistence of novel human Parvovirus PARV 4 in liver tissue of adults // J. Med. Virol. — 2008. — V. 80. — P. 345–351.
28. *Sharp C.P., Vermeulen M., Nebie Y. et al.* Epidtmiology of human Parvovirus 4 infection in Sub-Sahaan Africa // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 10. — P. 1605–1607.
29. *Touinssi M., Brisbarre N., Picard Ch. et al.* Parvovirus 4 in blood donors, France // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 1. — P. 165–166.
30. *Vallerini D., Barozzi P., Quadrelli C. et al.* Parvovirus in blood and transplant patients // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — P. 185–186.
31. *Watanabe D., Taniguchi T., Otani N. et al.* Immune reconstitution to parvovirus B19 and resolution of anemia in a patient treated with higly active antiretroviral therapy // J. of Infection and Chemotherapy. — 2011. — V. 17. — № 2. — P. 283–287.
32. *Yong N.S., Brown K.E.* Parvovirus B19 // New Engl. J. Med. — 2004. — V. 350. — P. 586–597.
33. *Zaaijer H.L., Koppelman M.N., Farrington C.P.* Parvovirus B19 viraemia in Dutch blood donor // Epidemiol. Infect. — 2004. — V. 132. — P. 1161–1166.

2.3.8. Оспа и оспоподобные инфекции (см. пар. 1.2.1.3.10)

2.3.8.1. Натуральная оспа (*Львов Д.К.*)

Возбудитель *Variola major virus* (Bangladesh — 1975, India — 1967, Variola minor L. Garcia — 1966) относится к сем. *Poxviridae* подсем. *Chordopoxvirinae* роду *Orhtopoxvirus*, включающему также вирусы коров, обезьян, песчанок, верблюдов, эктромелии, енотов, песчанок, осповакцины (клайды Buffalopox, Cantogalo, Rabbitpox Utrecht, Vaccinia Ankara, Vaccinia Copenhagen, Vaccinia WR), скунсов, полёвок, болезни Uasin Gishu [18].

Первое описание вируса из материала пустул больных оспой (тельца Пашена) принадлежит E. Pashen (1906). Опустошительные эпидемии известны с глубокой древности. Предполагается, что проникновение в человеческую популяцию вируса натуральной оспы происходило на Среднем Востоке 6–10 тыс. лет назад [17, 19] от оспы верблюдов или оспы песчанок [3, 15].

Считается, что от натуральной оспы на Земле погибло более 500 млн человек [20].

С конца XIX в. описаны легко протекающие эпидемии, не сопровождающиеся высокой смертностью («алястрим», малая оспа) со смертностью 0,1–0,2%, тогда как при большой оспе летальность колеблется от 5 до 40%, в среднем в Азии — 20% [3]. Больные малой оспой не нуждаются в госпитализации. Вспышки малой оспы развивались независимо от эпидемий большой оспы.

Большая оспа перед началом программы её ликвидации была распространена в странах Азии, Африки и Южной Америки. Особенно ухудшилась ситуация в мире после Второй мировой войны. Так, в 1958 г. было зарегистрировано 2,8 млн случаев в 13 странах, что, по мнению специалистов, составляло лишь 1–50% истинной заболеваемости, в среднем с 20% летальностью [3, 7, 10, 15]. Особенно интенсивная заболеваемость отмечалась в странах Южной и Юго-Восточной Азии. Основные очаги были расположены в Южной Америке и в Африке (Южная Африка, Африканский Рог). Основной путь заражения — воздушно-капельный. Инкубационный период — 10–14 сут (от 7 сут и более).

Заболевание начинается с продромальной стадии, которая предшествует оспенной сыпи (папулёзно-везикулярной, пустулёзной, стадии корок) — 2–4 сут (чаще — 3 сут), с высокой температурой тела, тяжёлой головной болью, характерной болью в крестце, тахикардией, учащённым дыханием, тошнотой, рвотой, бредом. Перед сыпью отмечаются снижение температуры тела и развитие энантемы на слизистых оболочках. Кожные высыпания появляются вначале на лице и верхних конечностях, а затем и на других частях тела. Увеличиваясь в числе и размерах, папулы в течение 1–2 сут превращаются в пузырьки с прозрачным содержимым, имеющие характерное западение в центре [3, 7]. К 6–7-м суткам пузырьки нагнаиваются, что сопровождается новой температурной волной. К 10–13-м суткам болезни пустулы достигают максимального размера, после чего они постепенно уплощаются, подсыхают и превращаются в корки, состояние улучшается. Корки отпадают к 30–40-м суткам болезни, оставляя красноватые пятна, на месте которых (особенно на лице) образуются характерные западения кожи — оспенные рубцы. При злокачественно протекающей и возникающей у 88% взрослых [3, 7] геморрагической форме, как правило, с летальным исходом к 6-м суткам болезни на коже и слизистых оболочках развиваются геморрагии.

При плоской форме, обычно с летальным исходом, элементы сыпи плоские. Описаны субклинические формы. Среди осложнений наиболее распространены поражения глаз, кератиты и как следствие частичная или полная слепота. Часты нарушения слуха, бронхиты, бронхопневмонии, изредка — энцефалиты, сепсис [6, 7, 15]. Изучен патогенез инфекции [5].

При заражении первыми инфицируются клетки слизистых оболочек верхних и нижних дыхательных путей. До 3 сут вирус локализуется в дыхательном тракте. Затем по лимфатическим путям проникает в регионарные лимфатические узлы и макрофаги лимфоидной системы, распространяясь по всему организму, а затем в результате виремии поражает все органы. Заражение может происходить и контактным путём через загрязнённое бельё, где вирус сохраняется до 70 сут в условиях темноты и прохладной температуры, быстро разрушаясь на солнечном свету [3, 5]. Контагиозность достигает 60% [6]. Во время эпидемии 1 больной человек заражает 5 здоровых и более. Вакцинация снижает контагиозность до 3,8%. Эпидемии в основном возникали в зимне-весенний период [7].

В случае заражения людей одним из вирусов позвоночных животных из подсем. *Chordopoxvirinae*, а также некоторыми неоспенными вирусами, например вирусом ветряной оспы (*Herpesviridae*, *Herpesvirinae*, вирус герпеса III типа), дифференциальная видоспецифичная диагностика требует использования комплекса лабораторных методов детекции вирусной ДНК (ПЦР, ПЦР-РВ, биочипов и др.) и вирусных белков (иммуноферментный анализ — ИФА на антиген) [1, 4, 13].

В XIX и начале XX вв. оспа была эндемична в России. С 1868 г. вскоре после открытия Э. Дженнером предохранительного действия

прививок вирусом коровьей оспы оспопрививание стало применяться в России. Однако организация прививочных кампаний была плохой, о чём писал в 1917 г. Н.Ф. Гамалея, указав на необходимость охвата прививками 80–90% населения. В 1919 г. был издан декрет об обязательном оспопрививании, все расходы по которому на себя брало государство. К 1937 г. заболеваемость оспой в бывшем СССР была полностью ликвидирована. Тем не менее заносы болезни из эндемичных территорий соседних государств и из Индии продолжались до 1960 г. без возникновения вспышек. Опыт борьбы с оспой в бывшем СССР был использован при разработке международной программы ликвидации оспы в мире [7, 9, 21].

В 1958 г. на XI Всемирной ассамблее здравоохранения В.М. Жданов (см. рис. 1.1.38) внёс предложение о программе ВОЗ по глобальной ликвидации оспы. 26 октября 1977 г. в Сомали был зарегистрирован последний в мире случай заболевания [9, 12]. В мае 1980 г. ВОЗ объявила о ликвидации заболеваемости оспой в мире [9]. После завершения программы ВОЗ рекомендовала повсеместно прекратить рутинную вакцинацию населения, а с 1991 г. — армейских контингентов. Вакцинацию было рекомендовано проводить исследователям, работающим в лабораториях с вирусом натуральной оспы и оспы обезьян или другими патогенными для человека ортопоксвирусами, членам бригад, обследующих очаги оспы обезьян (каждые 3 года).

Вариант вируса, используемый для иммунизации (*Variola vaccinia*), отличен от вируса оспы коров, первоначально применяемого Э. Дженнером. Происхождение его неизвестно и относится к середине XIX в. Близкие или идентичные ему вирусы вызывают в Индии вспышки среди буйволов, что, возможно, свидетельствует о существовании природного резервуара. Для вакцинации используется дермальная вакцина, вводимая в глубокие слои эпидермиса с помощью раздвоенной иглы (15 уколов на один участок кожи площадью 3–5 мм^2 или скарификационный метод в две насечки при вакцинации и три — при ревакцинации). Местная вакцинальная реакция отмечается на 3–4-е сутки в виде папулы; на 6-е сутки — везикулы; на 7–8-е сутки появляется второй ободок покраснения — ареола, а содержимое везикулы становится гнойным; на 8–10-е сутки происходит обратное развитие с подсыханием и образованием корочки, отпадающей на 3-й неделе, оставляя после себя характерный рубец [6, 15]. Параллельно с местной развивается общая реакция (20–40%) с повышением температуры тела (7–10-е сутки), недомоганием, головной болью, опуханием регионарных лимфатических узлов. Противооспенные АТ появляются после 10–14 сут, с максимумом на 3–4-й неделе. Устойчивый иммунитет сохраняется до 5 лет, затем постепенно снижается [3, 10].

До отмены прививок в бывшем СССР существовала схема: 1-я доза — при рождении; 2-я и 3-я (ревакцинации) — через 8 и 16 лет соответственно [3]. Поствакцинальные осложнения могут быть: 1) со стороны ЦНС (энцефалиты, энцефалопатии); 2) кожно-слизистые; 3) со стороны других органов и систем. При первой группе летальность у детей 1–3-месячного возраста достигает 30–75%; 5–14 лет — 10–12%, значительно снижаясь при лечении специфическим иммуноглобулином [3]. При 2-й группе развивается вакцинальная экзема («прогрессирующая вакцина»). При 3-й форме возможны миокардит, перикардит, нефриты, неврозы, пневмонии, остеомиелиты и др., часто заканчивающиеся летально.

Оспа относится к числу карантинных инфекций. Основные мероприятия в случае развития угрозы распространения инфекции складываются из карантинных мероприятий и вакцинации. При этом следует учитывать, что практически всё население земного шара в настоящее время не имеет иммунитета, а число прививочных реакций будет очень высоким. Обострение эпидемической ситуации по оспе, в том числе в результате биотерроризма, будет иметь катастрофические последствия [3, 16].

Есть необходимость иметь в некоторых ситуациях модели с использованием живого вируса натуральной оспы, в частности модели на животных, для сравнительного изучения вирулентности поксвирусов и патогенеза вызываемых ими заболеваний [20].

Однако существует точка зрения о необходимости уничтожения запасов нового вируса, хранящихся сейчас в двух специализированных лабораториях США и Российской Федерации [12].

Спустя 35 лет после прекращения вакцинации населения земного шара потерян иммунитет, а доступные заносы произведённой ранее вакцины могут быть по качеству и количеству неадекватны внезапно возникшим потребностям в международном масштабе [1, 2]. Необходима разработка новых типов вакцин, снижающих риск возникновения прогрессирующих генерализованных поствакцинальных синдромов с высокой летальностью, особенно среди лиц с иммунной недостаточностью. Для минимизации катастрофических последствий внезапного обострения эпидемической ситуации в результате природных катаклизмов или криминальных действий основными инструментами будут антивирусные препараты. Но пока результаты разработки противооспенных препаратов (производные цитозина — цидофир, ингибитор ДНК-полимеразы) далеки от желаемых. Препарат токсичен в отношении почек и обладает низкой эффективностью при пероральном применении. Таким образом, риск возникновения новых вспышек и эпидемии натуральной оспы с катастрофическими последствиями в обозримом будущем весьма реален [1, 11, 14].

Литература

1. *Львов Д.К., Зверев В.В., Гинцбург А.Л. и др.* Натуральная оспа — дремлющий вулкан // Вопр. вирусол. — 2008. — № 4. — С. 4–8.
2. *Максютов Р.А., Гаврилова Е.В., Щелкунов С.Н.* Разработка современных противооспенных вакцин // Вопр. вирусол. — 2011. — № 6. — С. 4–8.
3. *Маренникова С.С., Щелкунов С.Н.* Патогенные для человека ортопоксвирусы. — М.: Kuk Sci. Press Ltd., 1998. — 386 с.
4. *Boyd D.A., Sperling L.C. Norton S.A.* Eczema herpeticum and clinical criteria for investigating Smallpox // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 7. — P. 1102–1104.
5. *Buller R.M., Palumbo G.J.* Poxvirus pathogenesis // Microbiol. Rev. — 1991. — V. 35. — P. 80–122.
6. *Esposito L.J., Nakano J.H.* Poxvirus infection in humans // In: Manual of clinical Microbiology / Eds. A. Balows, W.J. Hausler et al. — 5th ed. — Washington: Amer. Soc. Microbiol., 1991. — P. 858–867.
7. *Fenner F.* Poxviruses // In: Virology / Eds.: B.N. Fields, D.M. Knipe, P.M. Howley. — 3rd ed. — New York: Lippincott Raven Publ., 1996. — P. 2673–2702.
8. *Emerson G.L., Frace M.A. et al.* The phylogenetic and ecology of the Orthopoxviruses endemic to North America // PLoS One. — 2009. — V. 4. — P. e7666.
9. *Fenner F., Henderson D.A., Arifa I. et al.* Smallpox and its eradication. — Geneva: WHO, 1988.
10. *Hammarland E., Lewis M.W., Hansen S.G. et al.* Duration of antiviral immunology after Smallpox vaccination // Nat. Med. — 2003. — V. 9. — P. 1131–1137.
11. *Foege W.F.* House on fire: the fight to eradicate Smallpox. — Los Angeles, CA: University of California Press, 2011. — 240 p.
12. *Henderson D.A.* Smollpox: the death of disease. — New York: Promethcos Books, Amherst, 2008. — 334 p.
13. *Hutchins S.S., Sulemana I., Heilpern K.L. et al.* Performance of an algoritm for assessing smallpox risk among patients with rashes that may be confused with Smallpox // Clin. Infect. Dis. — 2008. — V. 46. — P. 195–203.
14. *Kerrod E., Geddes A.M., Regan M. et al.* Surveillance and control measure during smallpox outbreaks // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 2. — P. 291–297.
15. *Lane J.M.* Remaining questions about clinical Variola Major // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 4. — P. 676–680.
16. *Meltzer M.I., Damon I., Le Duc J.W. et al.* Modeling potential responses to smallpox as a bioterrorist weapon // Emerg. Infect. Dis. — 2001. — V. 7. — P. 959–969.
17. *Li Y., Carrull D.S., Gardner S.N. et al.* On the origin of Smallpox: correlating Variola phylogenetics with historical Smallpox records // Proc. Natl. Acad. Sci USA. — 2007. — V. 104. — P. 15787–15792.
18. *Mohamed M.R., Rahman M.M., Lanchbury J.S. et al.* Proteomic screening of Variola virus reveals a unique NFk B inhibitor that is highly conserved among pathogenic Orthopoxviruses // Proc. Natl. Ac. Sci. USA. — 2009. — V. 106. — P. 9045–9050.
19. *Shchelkunov S.N.* How long ago did Smallpox virus emerge? // Arch. Virol. — 2009. — V. 154. — P. 1865–1871.
20. *Weinstein R.S.* Should remaining stockpiles of Smallpox virus (Variola) be destroyed? // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 4. — P. 681–683.
21. *WHO* Advasory Committee on Variola Virus Research // WHO Rep. of the 9-th Meeting. — Geneva, Switzerland (Geneva, November 29–30, 2007). — Geneva, 2008. — P. 2.

2.3.8.2. Оспа коров (*Львов Д.К.*)

Возбудитель Cowpox virus (клайды Brighton Red — CPXV-BR, GRI-90-CPXV-GRI) отно-

сится к сем. *Poxviridae* подсем. *Chordopoxvirinae* роду *Orthopoxvirus*. К этому же роду принадлежит вирус осповакцины (клайды Buffalopox, Cantogalo, Rabbitpox Utrecht, Vaccinia Ankara, Vaccinia Copenhagen, Vaccinia WR).

Вирус осповакцины (VACV — vaccinia virus) является основным компонентом живой вакцины против оспы. Обычно иммунизация проходит без серьёзных осложнений. Но в ряде случаев, особенно у лиц с нарушенным иммунитетом, при беременности возникают генерализованные осложнения. Передача вируса от вакцинированных, по данным вакцинации в США военного персонала в 2002–2009 гг., выявлена в 5 случаях на 100 тыс. привитых [23]. Зарегистрирована передача вируса на уровне 3–4 пассажей. VACV был обнаружен в бразильской Амазонии во время вспышки инфекции среди КРС и по серологическим данным у 25% обследованных обезьян *Cebus paella*, *Allouata careya* [4]. Вспышки инфекции были зарегистрированы среди населения в бразильской Амазонии: штатах Мату-Гроссо, Перномбуко, Токинтинс [4, 15, 19]. Изолированный вирус Кантагало, вероятно, относится к VACV [15].

До 1970-х годов считалось, что вирус оспы коров вызывает вспышки среди КРС, сопровождающиеся эпизодическими заболеваниями коров в форме местной, реже генерализованной инфекции. Многочисленные вспышки среди экзотических животных (слоны, носороги, львы, пумы, леопарды, гепарды, муравьеды, чёрные панды и др.) в зоопарках и цирках при высокой летальности существенно расширили сведения о патогенности этого вируса [3]. В дальнейшем выяснилось широкое распространение вируса среди лабораторных (белые крысы) [13] и особенно диких грызунов. Исследования в природных биоценозах привели к обнаружению антител к вирусу у больших песчанок (*Rhombomys opimus*) (17%), полуденной песчанки (*Meriones meridianus*) (6%), краснохвостой песчанки (*M. libycus*) (3%), жёлтых сусликов (*Citellus fulvus*) (10–15%) и других видов грызунов (около 3%) [3, 8]. Вирус был выделен в Туркмении от большой песчанки и жёлтого суслика. В незаселённых человеком биоценозах Ловозерской тундры на Кольском п-ве от полёвки-экономки (*Microtus oeconomus*) выделен вирус Мурман, близкий, но не идентичный вирусу оспы коров [2]. Находки АТ у диких грызунов сделаны в Европе у рыжих полёвок (*Clethrionomys gla reolus*), лесных мышей (*Apodemus sylvaticus*), крыс (*Rattus norvegicus*); в США — у степных собачек (*Cynomys ludovicianus*). Описано заражение содержащихся в неволе макак-маготов (*Macaca sylvanus*) и от крыс (*R. norvegicus*) [14]. Все эти данные позволяют предположить ведущую роль диких грызунов в качестве основного резервуара вируса оспы коров и, как мы полагаем, всех ортопоксвирусов [1, 2, 3, 13].

Первые описания заболевания у человека относятся к XVIII в. До начала 1970-х годов оно считалось преимущественно профессиональной болезнью доярок, заражающихся от больных коров при доении и уходе за ними [8]. В большинстве случаев заболевание протекает доброкачественно с развитием единичных местных поражений, чаще на кистях, предплечьях, лице, на месте ссадин, трещин кожного покрова. Особенно часто поражаются большой и указательный пальцы и межпальцевое пространство между ними [8]. Инкубационный период — около 3 сут. На 4–5-е сутки образовавшаяся папула превращается в везикулу, а затем в пустулу с появлением вокруг неё покраснения, отёка, лимфаденита, лимфангоита, ухудшения самочувствия, лихорадки. После нагноения пустула подсыхает, её центр западает, покрывается коркой, сохраняющейся до 3 нед. После её отпадения сохраняется характерный рубец [8]. Изредка происходит генерализация процесса, развитие энцефалита с летальным исходом, тяжёлого поражения глаз [17]. Заражение людей возможно при контакте не только с коровами, но и другими больными животными (крысы, кошки, дикие грызуны) [3, 14, 22]. Изучение многочисленных вспышек среди различных диких животных в зоопарках, цирках, дикой природе существенно расширило сведения о патогенности этого вируса [6, 10, 11, 20]. Во всяком случае, вирус оспы коров следует расценивать как вирус диких грызунов, природные очаги которого распространены от центральноазиатских пустынь до тундры. Вирус распространён

на всех континентах [8, 9]. Число заболевших со временем растёт [21].

Литература

1. *Львов Д.К., Зверев В.А., Гинцбург А.Л. и др.* Натуральная оспа — дремлющий вулкан // Вопр. вирусол. — 2008. — № 4. — С. 4–8.
2. *Львов С.Д., Громашевский В.Л., Маренникова С.С. и др.* Изоляция поксвируса (*Poxviridae, Poxvirus*, комплекс оспы коров) от полёвки-экономки Microtus (M.) oeconomus Pall., 1778 в лесотундре Кольского полуострова // Вопр. вирусол. — 1998. — № 1. — С. 92–24.
3. *Цанава Ш.А., Маренникова С.С., Сакварелидзе Л.А. и др.* Выделение вируса оспы коров от краснохвостой песчанки // Вопр. вирусол. — 1989. — № 1. — С. 95–97.
4. *Abrahao J.S., Sylva-Fenhandez A.T., Lima L.S. et al.* Vaccinia virus infection in monkeys, Brazilian Amazon // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 6. — P. 976–979.
5. *Campe H., Zimmermann P., Glos K. et al.* Cowpox virus transmission from pet rats to humans, Germany // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — P. 777–780.
6. *Gardeti G., Brozzi A., Eleni C. et al.* Cowpox virus in Llamo, Italy // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 8. — P. 1513–1515.
7. *Carletti F., Bordi L., Castilletti C. et al.* Cat-to-human orthopoxvirus transmission, Northeastern Italy // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — P. 499–500.
8. *Chantrey J., Meyer H., Baxby D. et al.* Cowpox: reservoir hosts and geographic range // Epidemiol. Infect. — 1999. — V. 122. — P. 455–460.
9. *Hansen H., Okeke M.I., Nilssen O., Traavik T.* Comparison and phylogenetic analysis of Cowpox viruses isolated from cats and humans in Fennoscandia // Arch. Virol. — 2009. — V. 154. — P. 1293–1302.
10. *Kapil S., Yeary T., Evermann J.F.* Viral diseases of New World camelids // Vet. Clin North Amer. Food Anim. Pract. — 2009. — V. 25. — P. 323–337.
11. *Kurth A., Straube M., Kuezka A. et al.* Cowpox virus outbreak in banded mongooses (Mungos mungo) and jaguar rundis (Herpailuzus yagouaroundi) with a time-delayed infection to humans // PLoS ONE. — 2009. — V. 4. — P. e 6883.
12. *Kurth A., Wibbelt G., Gerber H. et al.* Rat-to-elephant-to-human transmission of Cowpox virus // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — P. 670–671.
13. *Marennikova S.S., Shelukhina E.M.* White rats as source of pox infection in Carnivora of the family Felidae // Acta Virol. — 1976. — V. 20. — P. 442.
14. *Martina B.E.E., Van Doornum G., Dorrestein E.M. et al.* Cowpox virus transmission from rats to monkeys, the Netherlands // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 6. — P. 1005–1007.
15. *Medaglia M.L., Passoa L.C., Sales C.R. et al.* Spread of Cantagalo virus to Northern Brazil // Emerg. Imfec. Dis. — 2009. — V. 15. — P. 1142–1143.
16. *Ninove L., Domart Y., Vervel C. et al.* Cowpox virus transmission from pet rats to humans. France // Emerg. Imfec. Dis. — 2009. — V. 15. — P. 781–784.
17. *Pelkonen P.M., Tarvainen K., Hynninen A. et al.* Cowpox with severe generalized eruption, Finland // Emerg. Infect. Dis. — 2003. — V. 9. — P. 1458–1461.
18. *Schulze C., Alex M., Schirrmeier H. et al.* Generalized fatal Cowpox virus infection a cat with transmission to a human contact case // Zoonoses Public Health. — 2007. — V. 54. — P. 31–37.
19. *Silva-Fernandez A.T., Travassos C.E., Ferreira J.M. et al.* Natural human infections with Vaccinia virus during bovine vaccinia outbreaks // J. Clin. Virol. — 2009. — V. 44. — P. 308–313.
20. *Tryland M., Okeke M.I., Segerctad C.H. et al.* Orthopoxvirus DNA in Eurasian lynkx, Sweden // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 4. — P. 626–632.
21. *Vorou R.M., Papavassiliou V.G., Pierroutsakos I.N. et al.* Cowpox virus infection: an emerging health threat // Curr. Opin. Infect. Dis. — 2008. — V. 21. — P. 153–156.
22. *Wolfs T.F., Wagenar J.A., Niesters H.G., Osterhaus A. D.* Rat-to-human transmission of cowpox infection // Emerg. Infect. Dis. — 2002. — V. 8. — № 6. — P. 1495–1496.
23. *Young G.E., Hidalgo C.M., Sullivan-Frohm A. et al.* Secondary and tertiary transmission of Vaccinia virus from US military service member // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 4. — P. 718–721.

2.3.8.3. Оспа обезьян (*Львов Д.К.*)

Возбудитель *Monkeypox virus* (Zaire-96-I-16-MPXZ-ZAI) относится к сем. *Poxviridae* подсем. *Chordopoxvirinae* роду *Orthopoxvirus*. Изучение многочисленных вспышек среди различных диких животных в дикой природе, зоопарках, цирках существенно расширило сведения о патогенности этого вируса [2, 6, 10, 11, 17].

Вирус впервые выделен в 1958 г. Von Magnus и соавт. в Институте сывороток (Копенгаген) во время вспышки заболевания с генерализованной сыпью среди завозимых из Сингапура яванских макак (30% поголовья), возникшего через 50–60 сут после завоза. Подобные вспышки, во время которых не регистрировались заболевания людей, возникли в США, Нидерландах, Франции. Но в 1971–1972 гг. опубликовано первое сообщение о заболеваниях людей, клинически не отличимых от натуральной оспы [9]. АТ

к вирусу обнаружены у 14 видов обезьян, обитающих в Западной и Центральной Африке [4]. Дальнейшие исследования показали активное участие в циркуляции вируса грызунов, прежде всего белок: *Funisciurus anerythrus* (3–24%), *F. lemniscatus* (49%), *Heliosciurus rufobrahium* (15%), *H. gambianus* (15–20%) [6]. Отлов и поедание не подвергнутого термической обработке мяса диких грызунов обусловливают заражения людей вирусом [8]. Вирус выделен от больной полосатой белки (*Funisciurus anerythr us*). Экспериментальное изучение показало патогенность вируса для белок [17]. Установлено у этих животных и носительство при бессимптомном течении болезни. Эти исследования указывают на основную роль африканских грызунов в качестве природного резервуара вируса оспы обезьян.

В 2003 г. появилось первое сообщение о десятках случаев заболевания людей в США в штатах Иллинойс, Индиана, Канзас, Миссури, Огайо, Висконсин [3, 13]. Клиническая картина была легче, чем в Африке [2]. Большинство заразились от степных собачек (*Cynomys ludovicianus*), которых содержат в качестве домашних животных. Перед продажей они имели контакт с импортированными из Африки грызунами и циветтами, многие из которых погибли [6].

Заболевание в Африке встречается в зоне дождевых лесов экваториального климатического пояса: Демократическая Республика Конго [15, 18], Либерия, ЦАР, Габон, Камерун, Нигерия, Кот-д'Ивуар, Сьерра-Леоне. Болеют жители деревень, расположенных в дождевых лесах и имеющих контакт с животными. Более 90% заболевших — дети до 15 лет.

Инкубационный период около 12 сут (7–21 сут). Заболевание характеризуется генерализованной оспоподобной сыпью и другими симптомами, характерными для натуральной оспы (лихорадка, головная боль, лимфаденопатия, потоотделение). Особенность — лимфадениты: подчелюстные, шейные, подмышечные, паховые, появляющиеся одновременно с лихорадкой за 1–2 сут до сыпи. Чаще всего возникает генерализованная лимфаденопатия (86,4%) [7, 18]. Продолжительность заболевания 2–4 нед. Возможно субклиническое течение. Летальность 4–33%, в среднем — 9,8%, особенно высокая среди детей. Среди осложнений отмечены вторичная бактериальная инфекция кожи, бронхопневмония, диарея, кератиты, часто с потерей зрения [4, 7, 9].

Вакцинация против оспы предупреждает заболевание оспой обезьян. Дифференциальная диагностика требуется с корью, ветрянкой, сифилисом. Необходима лабораторная диагностика. До 1981 г. считалось, что оспа обезьян не передаётся от человека к человеку. Позднее такие факты при внутрисемейном или внутригоспитальном заражении были установлены. Также описаны случаи 2-й, 3-й и 4-й генерации заражения, до 30% от общего числа больных. Со временем это число возросло до 73%, а число генераций — до 8% [15, 18], что, возможно, объясняется падением коллективного иммунитета к оспе в результате прекращения вакцинации. Это ставит под сомнение конечные результаты ликвидации оспы в мире и в перспективе создаёт угрозу её эпидемического распространения в условиях отсутствия иммунитета у населения земного шара [1]. Возникшая в сентябре–декабре 2005 г. вспышки в Республике Конго, в Судане была вызвана вирусом нового клайда, описанного в Демократической Республике Конго. Наблюдалось до 5 последовательных передач вируса от человека человеку [5]. Продолжаются исследования по выяснению экологии вируса и объяснению его возвращения в 2005 г. в Южный Судан [10]. Предполагается занос инфекции из бассейна реки Конго, эндемичного по этой инфекции, заражёнными людьми с передачей вируса от человека к человеку [12].

Литература

1. *Львов Д.К., Зверев В.В., Гинцбург А.Л. и др.* Натуральная оспа — дремлющий вулкан // Вопр. вирусол. — 2008. — № 4. — С. 4–8.
2. *Bernard S.M., Anderson S.A.* Qualitative assessment of risk for Monkeypox associated with domestic trade in certain animal species, United States // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 12. — P. 1827–1833.
3. *CBC.* Update: multistate outbreak of monkeypox — Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003 // MMWR. — 2003. — № 52. — P. 642–646.

4. *Di Giulio D.B.*, *Eckburg P.B.* Human monkeypox // Lancet Infect. Dis. — 2004. — V. 4. — P. 199.
5. *Formenty P.*, *Muntasir M.O.*, *Damon I. et al.* Human Monveypox outbreak caused by novel virus belonging to Congo basin clade, Sudan. 2005 // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 10. — P. 1539–1545.
6. *Guarner J.*, *Johnson B.J.*, *Paddock C.D. et al.* Monkeypox transmission and pathogenesis in prairie dogs // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — V. 10. — P. 426–431.
7. *Huhn G.D.*, *Bauer A.M.*, *Yorita K. et al.* Clinical characteristics of human monkeypox and risk factors for severe disease // Clin. Infect. Dis. — 2005. — V. 41. — P. 1742–1751.
8. *Khodakevich L.*, *Szczeniowski M.*, *Manbu-ma-Disu et al.* The role of squirrels in sustaining Monkeypox virus transmission // Trop. Geogr. Med. — 1987. — V. 39. — P. 115–122.
9. *Ladnyi I.D.*, *Ziegler P.*, *Kima E.* A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of Congo // Bull. WHO. — 1972. — V. 46. — P. 593–597.
10. *Levine R.S.*, *Peterson A.T.*, *Yorita K.L. et al.* Ecological niche and geographic distribution of human Monkeypox in Africa // PLoS ONE. — 2007. — V. 2. — P. 176.
11. *Li Y.*, *Olson Y.A.*, *Laue T. et al.* Detection of Monkeypox virus with real-time PCR assays // J. Clin. Virol. — 2006. — № 36. — P. 194–203.
12. *Narazawa Y.*, *Emerson G.L.*, *Carrol D.S. et al.* Phylogenetic and ecologic perspectives of a Monkeypox ontbreak, Southern Sudan, 2005 // Emerg. Infect. Dis. — 2013. —V. 19 — № 2. — P. 237–245.
13. *Reed R.D.*, *Melski J.W.*, *Graham M.B. et al.* The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere // New Engl. J. Med. — 2004. — V. 350. — P. 342–350.
14. *Regnolds M.G.*, *Yorita K.L.*, *Kuehnert M.J. et al.* Clinical manifestations of human Monkeypox influenced by rout of infection // J. Infect. Dis. — V. 194. — P. 773–780.
15. *Rimoin A.W.*, *Kisalu N.*, *Kebela-Ilunga B. et al.* Endemic human monkeypox, Democratic Republic of Congo, 2001–2004 // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — № 6. — P. 934–937.
16. *Rimoin A.W.*, *Mulembakani P.M.*, *Johnston S.C. et al.* Major increase on human monkeypox incidence 30 years after smallpox vaccination compaigns lease in the Democratic Republic of Congo // Proc. Notl. As. Sci. USA. — 2010. — № 107. — P. 16262–16267.
17. *Tesh R.B.*, *Watts D.M.*, *Sbrana E. et al.* Experimental infection of ground squirrels (Spermophilus ridecenlineatus) in the monkeypox virus // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — V. 10. — P. 1563–1567.
18. *Weekly* Epidemiological Record. Human monkeypox in Kasai oriental, Zaire (1996–1997) // WHO. — 1997. — № 7. — P. 101–104.

2.3.9. Парентеральные гепатиты

2.3.9.1. Гепатит В (см. пар. 1.2.1.3.5)

(*Львов Д.К., Шахгильдян И.В.*)

Этиология. Возбудителем является вирус гепатита В (HBV — hepatitis B virus, *Hepadnaviridae*, *Orthohepadnavirus*), для которого известно 15 генотипов (HBV-A, HBV-H) от человека, 7 генотипов от обезьян. В результате изучения 19 штаммов вируса описан новый генотип I2 из Лаоса, где 8,7% населения — носители HBsAg [44].

Эпидемиология. Гепатит В — одно из наиболее серьёзных, широко распространённых инфекционных заболеваний вирусной этиологии [3, 8, 19, 21, 24, 28].

Ежегодно около 50 млн человек в мире инфицируются HBV; около 350–400 млн — носители этого вируса. Ежегодно в мире умирает около 2 млн человек. За 15–20 лет от гепатита В гибнет больше людей, чем за всю Вторую мировую войну. За год около 100 тыс. человек умирают от молниеносных форм гепатита В, ещё 500 тыс. — от острой инфекции, около 700 тыс. — от цирроза печени и 300 тыс. — от гепатокарциномы [17].

Страны Северной, Центральной и Западной Европы, Австралии являются низкоэндемичными (хронические носители HBV составляют 0,5–2,0% населения). Страны Среднего Востока, Юго-Восточной Азии, Северной и Центральной Африки, Японии относятся к среднеэндемичным районам (носительство у 2–7% населения). Большинство стран экваториального и тропического климата в Африке и Южной Америке (особенно в бассейне Амазонки) — гиперэндемичные районы (частота хронического носительства вируса достигает 8–20%), в которых гепатит В — основная причина развития гепатоцеллюлярной карциномы [43]. Этот вид опухолей является там доминирующим. В России носительство HBV выявлено примерно у 2% взрослых в Северо-Западном регионе, на Урале, а в Якутии — у 10% [15, 19].

В то же время в центральноазиатских государствах, Монголии и Молдавии — более 10% [5, 12, 19, 29].

В России гепатит В остаётся серьёзной медицинской и социальной проблемой. В 1990-х годах имел место выраженный рост показателей заболеваемости острым гепатитом В (с 17,9 и 18,1‰ в 1991 и 1992 гг. до 43,3 и 42,5‰ в 1999 и 2000 гг.) [5]. В последующие годы (2001–2006) отмечено их снижение (до 8,56‰ в 2005 г.). Особенно значительно эти показатели уменьшились в 2006–2011 гг. при проведении в стране в рамках Национального проекта «Здоровье» массовой вакцинации населения России в возрасте до 55 лет против гепатита В (в 2011 г. до 1,73‰ на 100 тыс. населения), хотя по-прежнему сохраняется их мозаичность. Во многих субъектах РФ показатели в 2011 г. были меньше 1‰ на 100 тыс. населения, а в 7 — больше 3‰ [5]. На многих территориях Российской Федерации показатели заболеваемости острым гепатитом В снизились до 2‰ на 100 тыс. населения, а в ряде случаев — меньше 1‰. Тем не менее показатели заболеваемости ХГВ, оставаясь стабильными на протяжении последних 6 лет на уровне 13–14‰ на 100 тыс. населения за счёт проведения широкой вакцинации против этой инфекции, в 7,6 раза превышали в 2011 г. показатели ОГВ (1,7‰ на 100 тыс. населения и 13,0‰).

Вместе с тем сохраняется большая когорта больных с хроническими формами этой инфекции и так называемых носителей HBV. По численности эта когорта значительно превосходит число официально учтенных больных ОГВ (в 2006 г. было зарегистрировано 10 065 больных с ОГВ и 68 241 впервые выявленных носителей вируса). При этом важно, что у большинства носителей вируса при углублённом обследовании в клинике диагностируют малоактивный ХГВ [27]. Общее число больных с хроническими формами гепатита В и носителей HBV составляет в Российской Федерации около 5 млн человек [18]. Именно эти лица считаются основными источниками HBV-инфекции (служат источником инфицирования вирусом 94–96% больных с ОГВ) [28, 31].

ОГВ лишь у $^1/_3$–$^1/_5$ больных протекает с желтухой (больные с этим симптомом составляют лишь видимую часть айсберга) [3]. У остальных пациентов данная инфекция протекает в безжелтушной и инаппарантной формах, которые чаще всего не диагностируют и, следовательно, официально не регистрируют. У 5–10% взрослых больных ОГВ развивается хронический гепатит, из них у 20% в дальнейшем формируется цирроз печени с развитием в 5–6% случаев гепатокарциномы (в Бурятии, Якутии — у 9–11% больных) [6, 24].

HBV передаётся восприимчивым лицам при контакте с кровью или другими жидкостями организма больных в острой стадии заболевания, но чаще с хроническими формами. Инфекция может возникнуть при введении крови или её препаратов, при использовании нестерильных шприцев или игл (особенно у наркоманов) [13], при гомосексуальных контактах, а также при гетеросексуальных контактах во время острой или хронической стадии инфекции [14]. В районах с низкой заболеваемостью риск возникновения инфекции значителен у определённых групп: медицинский персонал [11], больные, которым часто проводят переливание крови или её компонентов (например, при гемодиализе) [10], пациенты, длительно находящиеся в лечебных учреждениях (например, при психических заболеваниях) [30], наркоманы, гомосексуалисты и работники секс-бизнеса. В районах, высокоэндемичных по гепатиту В (таких, как страны Юго-Восточной Азии), основную роль в заражении HBV играет передача вируса от хронически инфицированных матерей новорождённым (перинатальная инфекция) [14, 45].

В структуре путей передачи HBV в середине 1990-х годов отмечалось выраженное уменьшение удельного веса внутрибольничного инфицирования этим вирусом (с 60–65% в 1970–1980-х годах до 3–7% в конце 1990-х годов). Вместе с тем начиная с середины прошлого десятилетия был отмечен отчётливый рост доли больных ОГВ, заразившихся HBV при внутривенном введении психоактивных препаратов (в конце 1990-х годов — у 55–65% таких больных), а также половым путём [12, 28],

и лишь незначительная часть заболевших была инфицирована при проведении лечебно-диагностических парентеральных вмешательств и переливаний крови или её препаратов в ЛПУ. В плане возраста больных гепатитом В в этот период преобладали лица 15–19 и 20–29 лет, составлявшие до 75% от их общего числа, и в эпидпроцесс редко были вовлечены дети [29].

В последние 5 лет в структуре путей передачи HBV отмечено уменьшение в 2–4 раза доли больных, у которых имело место заражение при внутривенном введении наркотиков (в 2010 г. сократилась в Российской Федерации до 14,4%). Одновременно заметно вырос удельный вес тех, у кого было установлено инфицирование половым путём (на отдельных территориях у 40–50% больных ОГВ в настоящее время регистрируют инфицирование HBV таким путём) [12]. Продолжало сокращаться в этот период число заболевших ОГВ, заражение которых HBV связывали с парентеральными вмешательствами в ЛПУ (доля таких больных составляла 1–3%, в целом по Российской Федерации в 2010 г. — 3,8%) [12]. Доля естественных путей передачи HBV (перинатальное заражение этим вирусом, внутрисемейное распространение инфекции) увеличилась в 2010 г. по сравнению с 1997 г., по официальным данным, более чем в 3 раза (с 11 до 35,3%). В возрастном составе больных ОГВ отмечались уменьшение доли лиц 15–19 лет и рост среди 16–39-летних [12].

Ряд факторов влияет на частоту возникновения ХГВ, из которых наиболее важный — возраст. Так, среди детей, родившихся от матерей с хроническими формами HBV-инфекции (прежде всего при наличии у них HBs- и HBe-антигенов), ХГВ возникает в 70–90% случаев, в то же время среди взрослых лишь 5–10% инфицированных лиц становятся хроническими больными (при этом половина из них в Российской Федерации в 2011 г. 40-летнего возраста). Среди 350 млн больных ХГВ 80% живут в странах Азии и западной части Тихоокеанского региона, 40% из них были инфицированы при рождении. У ряда этнических групп главный путь передачи инфекции — перинатальный (например, в КНР, в некоторых других странах Азиатско-Тихоокеанского региона), тогда как в других этнических группах основной путь передачи HBV — горизонтальный, что характерно для многих стран Африки и Латинской Америки. При перинатальной инфекции заражение детей, родившихся от хронически инфицированных матерей, происходит главным образом (95%) во время родов, хотя небольшой процент детей инфицируется *in utero* [27]. По-видимому, для активности перинатальной передачи HBV существенное значение имеет генетический фактор.

В литературе имеются сведения о том, что экспрессия HBeAg у хронических носителей HBV, скорее всего, определяется генетическими особенностями и в различных этнических группах число беременных женщин, у которых выявляют HBeAg, неодинаково. Многие хронически инфицированные матери-китаянки являются HBeAg-положительными, что не наблюдается в Европе у матерей, больных ХГВ. Количество хронически инфицированных детей, родившихся у матерей-китаянок, составляет 40–70%, а у европейских матерей — менее 1%. При этом место рождения или проживания не влияет на различия в частоте продукции HBeAg. Так, в Германии среди беременных матерей-немок 0,8% были хроническими носителями HBV, среди них лишь 2,6% оказались HBeAg-положительными. Тем не менее проживающие там же женщины азиатского происхождения составили 2,6% больных ХГВ, 33% из них — HBeAg-положительные. Можно полагать, что не только экспрессия HBeAg у матерей, но также чувствительность новорождённых, родившихся от HBeAg-положительных матерей, к перинатальной инфекции может быть генетически детерминирована.

К примеру, в Саудовской Аравии среди матерей — хронических носителей HBsAg 12% содержали в крови также HBeAg, однако у детей, родившихся от таких матерей, на протяжении по крайней мере 2 лет после рождения не обнаруживались какие-либо признаки инфекции. Вместе с тем в КНР у новорождённых, родившихся от HBsAg- и HBeAg-положительных матерей, HBsAg, как правило, появляется в течение 1,5–3,0 мес. после рождения. Не

исключено, что созревание клеток у новорожденных различных этнических групп неодинаково; у китайских новорождённых клетки печени уже после рождения достаточно зрелы для репродукции HBV, тогда как у новорождённых других этнических групп созревание клеток печени происходит позже, и HBV, возможно, инфицировавший клетки печени до или во время родов, не способен в них размножаться.

Инфекция HBV клинически проявляется разнообразно. Она может протекать без клинических симптомов [42] или приводить к острому либо подострому гепатиту, переходящему в хронический гепатит [3, 6, 19, 24, 31, 40, 41], к молниеносному гепатиту обычно с летальным исходом [17, 23, 36]. Почти у 70% заражённых инфекция протекает бессимптомно, у 30% имеет место острый гепатит с клиническими симптомами и благоприятным исходом, а у 5–10% взрослых инфицированных лиц гепатитом В приводит к хронизации (официально регистрируют в России с 1999 г.). Частота хронизации зависит от генотипа вируса [47].

Клиническая картина гепатита В. Инкубационный период ОГВ составляет 45–180 сут (в среднем 90 сут). Чаще всего болезнь имеет циклическое течение. Преджелтушный период (продолжительность которого равна 1–4 нед.) характеризуется постепенным началом. Появляются слабость, быстрая утомляемость, снижается работоспособность (как отмечали отдельные больные ОГВ, «невозможно было выполнять обычную работу во второй половине дня»). Наряду с астеническими явлениями имеют место диспептические (ухудшение аппетита, тошнота, рвота). Нередко (до 30%) в дебюте болезни регистрируют артралгию (обычно боль в крупных суставах, особенно интенсивная в утренние часы), а также уртикарные высыпания на коже, чувство тяжести, тупая боль в правом подреберье. Повышение температуры тела нехарактерно (бывает в отдельных случаях при тяжёлых формах гепатита В). В этот период, как правило, увеличены печень и селезёнка, а в конце его темнеет моча и светлеет кал [19, 24, 26].

Появление желтухи отмечают у 20–35% больных ОГВ. В желтушный период симптомы интоксикации, астенические и диспептические явления достигают наибольшей выраженности, ещё более увеличивается печень (становится чувствительной при пальпации) и селезёнка. У части больных (чаще всего при тяжёлой форме) отмечают геморрагические проявления (кровоточивость дёсен, носовые кровотечения и др.). В 5–10% случаев имеют место признаки внутрипечёночного холестаза. Продолжительность этого периода колеблется в широких предела, но к концу 1-го месяца у большинства больных желтуха исчезает, хотя у некоторых из них восстановительный период приобретает затяжной характер (до 6 мес.).

Полное выздоровление регистрируют у 92–95% больных ОГВ и лишь у 5–8% из них (у которых течение болезни превышает 6 мес.) отмечают формирование ХГВ [19, 24]. У больных с безжелтушной формой ОГВ (у которых полностью отсутствует нарушение пигментного обмена) клиническая симптоматика отличается скудностью, что не исключает возможности развития у некоторых из них ХГВ [3, 24].

Особого внимания заслуживает фульминантная (молниеносная) форма ОГВ, при которой в течение короткого периода (несколько суток) развиваются симптомы острой печёночной недостаточности и появляются признаки печёночной энцефалопатии. Их регистрируют у 1% больных ОГВ. По данным клиники НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского, у 76% больных с такой формой гепатита В определяют маркёры дельтавирусной инфекции (см. пар. 1.2.2.5.6). Часто эта форма гепатита В завершается летальным исходом. У больных ХГВ нередко сохраняются умеренно выраженные симптомы интоксикации, слабая желтуха, гепатомегалия, ряд внепечёночных поражений [1, 3, 6, 19, 24, 26, 41].

Лабораторная диагностика HBV-инфекции строится прежде всего на определении ряда специфических маркёров гепатита В. Из них наиболее широко используют выявление в крови HBsAg методом ИФА. Появление этого антигена отмечают в ранние сроки болезни (ещё перед клиническими признаками и последующим исчезновением) в фазе реконвалесценции в течение 1–3 мес., хотя в отдельных случаях

при развитии ХГВ отмечают длительное сохранение HBs-антигенов (иногда на протяжении многих лет).

Важным считается определение в крови HBeAg — «маркёра инфекционности», обнаружение которого (как правило, в первые недели болезни) свидетельствует об активной репликации HBV. Кроме этих маркёров, всё более широкое применение находит метод определения АТ к коровому антигену, обнаружение АТ к HBsAg, HBeAg и HBcAg методом ИФА [39], а также выявление ДНК HBV с использованием ПЦР и ПЦР-РВ [4, 16, 38] с определением вирусной нагрузки, что используют и для контроля за эффективностью лечения. Появление этих АТ в период реконвалесценции — благоприятный признак.

Из биохимических показателей наибольшую ценность (в том числе для раннего распознавания гепатита В) имеет определение в крови активности АЛТ и АСТ. По-прежнему широко используют анализ уровня билирубина в крови, протеинограммы, а для суждения о тяжести болезни — протромбиновый индекс и менее информативную сулемовую пробу [1, 19, 24].

Большое значение для диагностики и выбора терапии больных ХГВ имеет исследование биоптатов печени [1, 6, 27], определение количественного содержания HBsAg в крови [7].

Лечение. Больные гепатитом В подлежат госпитализации, ибо старое выражение «мы знаем, как инфекционная желтуха начинается, но никогда не знаем, чем заканчивается» в полной мере относится и к этой инфекции. У больных лёгкой и среднетяжёлой формами ОГВ наряду с постельным режимом и лечебным питанием проводится дезинтоксикационная терапия с контролем электролитного состава крови и кислотно-основного состояния. Использование гепатопротекторов при ОГВ ограниченно. Лечение больных с тяжёлой формой гепатита В проводят в отделениях интенсивной терапии и реанимации. При ХГВ, в отличие от острого гепатита, необходимо применение противовирусных препаратов. При их назначении важно учитывать уровень повышения активности АЛТ, наличие или отсутствие HBeAg в крови пациента, величину вирусной нагрузки (что служит наиболее надёжным тестом определения степени репликации HBV), а также данные гистологического исследования биоптатов печени, позволяющие судить о выраженности фиброза [1, 6, 18, 23, 32].

В России для противовирусного лечения больных ХГВ применяют ИФН (5 млн МЕ ежедневно в течение 4–6 мес., что приводит к стойкому вирусологическому ответу в 25–40% случаев). В последние годы для этой цели используют пегилированные ИФН: пегинтерферон (пег-ИФН-2β) и пегасис (пег-ИФН-2α), которые отличаются по размеру и форме связанной молекулы полиэтиленгликоля. Первый из этих препаратов назначают в дозе 1,0–1,5 мкг/кг, второй — независимо от массы тела в дозе 180 мг. Оба препарата вводят подкожно 1 раз в неделю в течение 24–48–52 нед. Устойчивый вирусологический ответ при HBeAg-позитивном ХГВ достигает 80%, реже — при HBeAg-негативном ХГВ. Высокая стоимость этих препаратов, наличие разнообразных побочных явлений затрудняют их применение.

В настоящее время для лечения ХГВ широко используют синтетические аналоги нуклеозидов. Ламивудин в дозе 100 мг/сут активно подавляет репликацию HBV за счёт угнетения ДНК-полимеразы и блокады построения цепи вирусной ДНК. За рубежом всё более широкое применение получает адефовир (10 мг/сут) и особенно энтекавир (0,5 мг/сут). Преимущество использования последних двух препаратов — низкая частота развития мутаций HBV и их эффективность у больных, резистентных к ламивудину. Большие надежды на повышение эффективности противовирусного лечения больных ХГВ возлагаются на комбинированное применение препаратов ИФН и аналогов нуклеозидов. Пока эти надежды оправдались неполностью, но исследования в этом направлении нуждаются в продолжении [1].

Факторы, способствующие развитию молниеносного гепатита В, по-видимому, неодинаковы в разных странах. В частности, одновременная инфекция HBV и HDV играет незначительную роль в Англии и Греции, но ответственна за более чем 30% фульминантных форм в Ита-

лии. Повреждение клеток печени при гепатите В связывают с разрушением гепатоцитов цитотоксическими лимфоцитами, распознающими антигены HBV (в частности, HBcAg) на мембранах инфицированных клеток.

Иммунный ответ. В защите от HBV участвует как гуморальный, так и клеточный иммунитет. Предполагается, что гуморальный иммунитет (вируснейтрализующие АТ) предотвращает заражение клеток вирусом, а с помощью клеточного иммунитета организм освобождается от инфицированных гепатоцитов. Данные, полученные при применении иммуноглобулина, содержащего АТ к s-антигену HBV, приготовленного из плазмы доноров с высоким титром антител к HBsAg, чётко показали, что пассивно введённые антитела могут защищать людей от инфекции HBV. Применение такого гамма-глобулина вместе с вакциной против гепатита В для защиты от заболевания новорождённых, родившихся от HBsAg/HBeAg-позитивных матерей, позволило предотвратить заболевание у 95% новорождённых в сравнении с защитой 75–85% новорождённых при применении только вакцины, что также свидетельствует о важной роли гуморального иммунитета в защите от HBV [2, 24]. Основной антигенной детерминантой HBV, реагирующей с вируснейтрализующими АТ, является детерминанта белка s, общая для всех антигенных подтипов этого вируса. Следует, однако, отметить, что пре-s2- и пре-s1-полипептиды HBV также способны индуцировать образование вируснейтрализующих АТ и на модели иммунизации шимпанзе защищать животных при последующем заражении.

Многочисленные исследования с вакцинами против гепатита В, содержащими только s-белок вируса без пре-s2- и пре-s1-полипептидов, показали высокую эффективность таких вакцин [44, 46]. Однако не исключено, что введение в вакцину пре-s2- и пре-s1-полипептидов может ускорить развитие иммунитета, что важно для профилактики гепатита В у новорождённых, родившихся от HBsAg/HBeAg-позитивных матерей.

В настоящее время нет сомнений в том, что антитела к HBsAg и, возможно, к другим белкам оболочки HBV могут предотвратить инфекцию этим вирусом. Однако неясно, какие иммунные механизмы способны противостоять уже начавшейся инфекции клеток печени. Известно, что большие количества иммуноглобулина не способны остановить молниеносно протекающий или хронический гепатит В. Получены данные о роли клеточного иммунитета в освобождении организма от инфекции за счёт разрушения инфицированных вирусом гепатоцитов. Серьёзной проблемой является выяснение механизмов, ответственных за переход инфекции HBV в хроническую форму, при которой в организме синтезируются вирусоспецифические HBsAg и нередко HBeAg, но АТ к этим антигенам не образуются.

По-видимому, дефект иммунного ответа при ХГВ может быть комплексным и неодинаковым в различных клинических подгруппах. С одной стороны, это может быть связано с нарушением клеточного иммунитета, в частности способности Т-клеток распознавать s-антиген и как следствие способности этих клеток разрушать инфицированные гепатоциты; с другой стороны, с нарушением функции клеток, ответственных за образование АТ, хотя было показано, что В- и Т-клетки, полученные из крови хронических носителей HBV, нормально функционируют *in vitro*, но продуцируют некий фактор, супрессирующий образование антител *in vitro* мононуклеарными клетками. Кроме того, развитию хронического гепатита могут способствовать дефекты образования у ИФН, низкая продукция ИЛ-2 и др.

Вакцинация против гепатита В. Новорожденных детей (кроме родившихся у больных ХГВ и носителей вируса) вакцинируют против гепатита В трижды по схеме 0–1–6 мес. Используют два варианта вакцинации. В одних странах (в том числе и в России) первоначально вакцину вводят в 1-е сутки жизни ребёнка, повторно — через 1 мес. и 3-й раз — в возрасте 6 мес. (одновременно с третьей прививкой против коклюша, столбняка, дифтерии, а также полиомиелита) [48]. Третья иммунизация против гепатита В важна для достижения высокой концентрации специфических АТ и длительного их сохранения. Осуществление такой схемы иммунизации против гепатита В позволяет эф-

фективно предупреждать возможное перинатальное инфицирование HBV [2].

В других странах вакцинацию против гепатита В новорождённых начинают одновременно с первой прививкой против коклюша и столбняка, дифтерии, а также полиомиелита (в возрасте 3 мес.), повторно эти вакцины вводят в возрасте 4,5 мес. (HBV II + АКДС II и полиомиелит II) и 3-ю прививку против HBV — в 12-месячном возрасте (одновременно с вакциной против кори).

Детей, родившихся у женщин с хронической HBV-инфекцией, ОГВ в III триместре беременности, носителей вируса, вакцинируют против гепатита В 4 раза (в 1-е сутки жизни, в возрасте 1, 2 и 12 мес.). У этих детей, имеющих наиболее реальный риск инфицирования вирусом при прохождении родовых путей, важно своевременно ввести вакцину (в первые 12–24 ч жизни). Четырёхкратная иммунизация против HBV позволяет в наиболее ранние сроки достичь у них появления в крови анти-HBs в защитной концентрации и тем самым предупредить развитие инфекционного процесса.

Протективная активность вакцин против HBV находится в прямой зависимости от продукции АТ к HBsAg. После трёх прививок при первичной вакцинации иммунитет возникает у 95% лиц, после первых двух — у 30–60%. От 3 до 5% вакцинированных лиц остаются незащищёнными. Максимальный иммунный ответ на введение вакцины против HBV происходит в возрасте 2–19 лет. У лиц старше 60 лет, ВИЧ-инфицированных, больных на гемодиализе сероконверсия развивается у 55–70% привитых. Через 5–7 лет после завершения курса вакцинации 30–40% иммунизированных против HBV лиц, составляющих разные группы риска, утрачивают АТ, но сохраняют иммунологическую память, обеспечивающую защиту от инфекции при их встрече с HBV [8]. Исключение составляют больные на гемодиализе, у которых иммунитет снижается одновременно с утратой АТ. Описаны единичные случаи развития у вакцинированных лиц бессимптомной инфекции и хронического носительства. В 1992 г. ВОЗ рекомендовала к 1997 г. включить вакцинацию против HBV новорождённых детей в календарь прививок всех стран вне зависимости от уровня носительства HBsAg [37, 48]. В настоящее время 179 стран выполнили данные рекомендации ВОЗ.

В Российской Федерации начатая в 1990 г. вакцинация против HBV лиц, составляющих группы риска (главным образом, медработники и дети, родившиеся у больных ХГВ, носителей HBV), привела к резкому снижению среди них показателей заболеваемости ОГВ. Однако только введение в 1997 г. вакцинации против этой инфекции всех новорождённых детей (особенно широко осуществляемой в последние 5 лет, когда прививают 97–98% таких детей), а также 13-летних подростков, ранее не привитых и не болевших гепатитом В (их иммунизация против HBV введена в Национальный календарь прививок летом 2001 г.), наряду с продолжением проведения прививок в группах риска обеспечило выраженное снижение показателей заболеваемости ОГВ, снижение уровня носительства HBsAg и летальности [12].

Новым этапом проведения вакцинации против HBV стали 2006–2011 гг. В этот период в рамках реализации вакцинального проекта «Здоровье» осуществлялась массовая вакцинация населения Российской Федерации против этой инфекции (первоначально прививали лиц до 18 лет, а затем — до 35, а в дальнейшем — до 55 лет). По официальным данным, с 2006 по 2011 г. в стране было привито более 57 млн человек, в том числе — 84,1% лиц в возрасте 18–35 лет [12]. В результате показатели заболеваемости ОГВ уменьшились с 43,3 в 1999 г. до 1,73 на 100 тыс. населения в 2011 г. В этом году было зарегистрировано всего лишь 38 случаев этого заболевания среди детей до 17 лет (показатель среди этой возрастной группы — 0,16 на 100 тыс. населения этого возраста). Имело место значительное (в 4,37 раза) снижение за последние 10 лет уровня носительства HBV (с 95,7 до 21,89 на 100 тыс. населения), а также отсутствовал рост показателей заболеваемости ежегодно впервые выявляемого ХГВ. В последние 5 лет эти показатели оставались на уровне 13–14 [12].

Все 12 зарегистрированных в настоящее время генно-инженерных вакцин против HBV были безопасны и слабореактогенны. Поствакцинальных осложнений у привитых отмечено не было. Было установлено, что в первые 3 мес. после завершения курса вакцинации у 95–97% привитых определялись специфические АТ в защитной концентрации (10 МЕ/л и выше, хотя у иммунизированных некоторыми зарубежными вакцинами, применявшимися в России в последние годы, их выявляли только у 81–83%). Отмечена большая стойкость поствакцинального иммунитета. По нашим данным, у 93,2% привитых подростков, обследованных через 5–6 лет после окончания курса вакцинации, сохранялись в крови анти-HBs в защитной концентрации. Сейчас в Национальном календаре профилактических прививок не предусмотрено проведение ревакцинации, за исключением лиц с нарушенным иммунным статусом. С нашей точки зрения, в эту группу целесообразно отнести медицинских работников.

Практическое значение имеют мутанты вируса по preS- и S-гену, способные избегать воздействия АТ, в том числе и образующиеся при вакцинации т.н. *эскейп-мутанты* [16, 33–35]. При массовой вакцинации возможно накопление доли лиц с этими мутантами, что отмечается в некоторых странах Юго-Восточной Азии и Африке. Это может вызвать необходимость создания в обозримом будущем вакцин с белками, кодированными preS1- и preS2-участками ДНК HBV. Такие вакцины будут иметь стоимость существенно выше разработанных сегодня, а масштабы их применения, возможно, будут ограничены. Проблема появления эскейп-мутантов возрастает в связи с ложноотрицательными результатами при использовании рутинных диагностических систем для скрининга доноров и препаратов крови. Мутации в гене P в клинической практике, вероятно, связаны с резистентностью к лечению ламивудином и фамцикловиром.

Можно полагать, что с помощью правильно организованной программы борьбы с HBV существующими вакцинами и тестами на скрининг крови теоретически можно искоренить новые случаи ОГВ и ХГВ в течение 30–50 лет в том случае, если удастся осуществить иммунизацию всех новорождённых, детей, подростков и лиц более старшего возраста, а также лиц, относящихся к группам высокого риска, и проверить на HBsAg все образцы крови и её продукты [9]. HBV относится к числу управляемых инфекций путём вакцинации [21, 22, 25]. В России на данный момент имеется широкий спектр конкурирующих вакцин против HBV-инфекции (в том числе и отечественного производства). Все они высокоэффективны и безопасны. Их широкое применение — залог новых достижений в борьбе с таким серьёзным социально значимым заболеванием, как гепатит В.

Литература

1. *Абдурахманов Д.Т.* Хронический гепатит В и D // В кн.: Практическая гепатология / Ред. Н.А. Мухин. — М., 2004. — С. 58–77.
2. *Бектемиров Т.А.* Успехи и проблемы вакцинопрофилактики гепатита В // Вакцинация. — 2001. — № 3. — С. 4–5.
3. *Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н.* Практическая гепатология. — Рига: Звайгзне, 1984. — 414 с.
4. *Быченко Д.В., Чешик С.Г., Малышев Н.А.* Диагностика и клиническая оценка HGV-инфекции у больных парентеральными вирусными гепатитами HCV и HBV/HCV // Мир вирусных гепатитов. — 2003. — № 1. — С. 9–13.
5. *Вирусные* гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор / Ред. А.Б. Жебрун. — СПб.: НИИЭМ им. Л. Пастера, 2011. — Вып. 8. — 116 с.
6. *Волчкова Е.В.* Острые вирусные гепатиты // В кн.: Практическая гепатология / Ред. Н.А. Мухин. — М., 2004. — С. 28–33.
7. *Дудина К.Р., Шутько С.А., Знойко О.О. и др.* Количественное содержание HBsAg в крови у пациентов с различными вариантами хронической HBV-инфекции // Тер. арх. — 2008. — Т. 311. — С. 29–32.
8. *Жданов В.М., Ананьев В.А., Стаханова В.М.* Вирусные гепатиты. — М.: Медицина, 1986. — 256 с.
9. *Зверев В.В.* Профилактика первичного рака печени с помощью вакцины против гепатита В // Вакцинация. — 2001. — № 3. — С. 11.
10. *Зубкин М.Л., Селиванов М.А., Стаханова В.М. и др.* Распространённость и особенности инфицирования вирусами гепатита В и С в условиях лечения гемодиализом // Вопр. вирусол. — 2000. — № 1. — С. 10–14.

11. *Каира А.Н., Ющенко Г.В.* Вирусные гепатиты В и С среди медицинских работников Московской области и их профилактика // Эпидемиол. и инф. бол. — 2002. — № 2. — С. 30–32.
12. *Основные* направления профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний // В сб.: Матер. X съезда Всерос. общ-ва эпидемиол., микробиол. и паразитол. — М., 2012. — С. 41–51.
13. *Кожевникова Г.М., Серова В.В., Бобкова М.Р. и др.* Вирусные гепатиты В и С у потребителей психотропных препаратов, вводимых парентерально // ЖМЭИ. — 2000. — № 4. — С. 49–53.
14. *Кузин С.Н., Шахгильдян И.В., Буриев А.Я. и др.* Закономерности внутрисемейной передачи вирусов гепатитов В, дельта и С // Эпидемиол. и инф. бол. — 1998. — № 6. — С. 25–28.
15. *Кузин С.Н., Забелин Н.Н., Самохвалов Е.И. и др.* Генетическое разнообразие вирусов гепатита В на территории Республики Саха (Якутия) // Эпидемиол. и вакцинопроф. — 2008. — № 5. — С. 10–15.
16. *Кузин С.Н., Самохвалов Е.И., Забелин Н.Н. и др.* Проблема диагностического использования вируса гепатита В // Вопр. вирусол. — 2013. — № 2. — С. 4–9.
17. *Львов Д.К.* Вирусные гепатиты от А до G и далее // Журн. микробиол. — 1997. — № 1. — С. 70–72.
18. *Михайлов М.И.* Аспекты изучения генотипа В на современном этапе // В сб.: Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций / Ред. Д.К. Львов, Л.В. Урываев. — М., 2011. — С. 77–80.
19. *Жданов К.В., Лабзин Ю.В., Гусев Д.А. и др.* Вирусные гепатиты. — СПб.: Фолиант, 2012. — 304 с.
20. *Нетесова И.Г., Ярославцева О.А., Дрыга С.А. и др.* Частота встречаемости маркёров вирусных гепатитов А, В, С у коренного населения севера Западной Сибири // Вопр. вирусол. — 1995. — № 4. — С. 172–174.
21. *Онищенко Г.Г.* Государственные меры по предупреждению распространения в Российской Федерации заболеваний вирусными гепатитами // Эпидемиол. и инф. бол. — 2002. — № 3. — С. 4–8.
22. *Онищенко Г.Г.* Актуальные проблемы профилактики инфекционных болезней на современном этапе // Журн. микробиол. — 2010. — № 4. — С. 13–22.
23. *Садикова Н.В., Кузин С.Н., Ершова О.Н. и др.* Количественные характеристики эпидемического процесса гепатита В на территории Российской Федерации // Эпидемиол. и вакцинопроф. — 2008. — № 5. — С. 4–9.
24. *Соринсон С.Н.* Вирусные гепатиты в клинической практике. — СПб.: Теза, 1996. — 306 с.
25. *Таточенко В.К.* Перспективы развития иммунопрофилактики в России // ЖМЭИ. — 2010. — № 5. — С. 90–98.
26. *Учайкин В.Ф., Каганов Б.С.* Гепатит В. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 1998. — С. 106–132.
27. *Фарбер Н.А., Мартынов К.А., Гуртовой Б.В.* Вирусные гепатиты у беременных. — М.: Медицина, 1990. — 208 с.
28. *Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г.* Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 384 с.
29. *Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Хухлович П.А. и др.* Современные эпидемиологические особенности и состояние вакцинопрофилактики гепатита В в Российской Федерации // Дет. инфекции. — 2005. — № 2. — С. 3–10.
30. *Шахгильдян И.В., Хухлович П.А., Кузин С.Н. и др.* Вакцинопрофилактика гепатита В в группах высокого риска инфицирования НВ-вирусом // Эпидемиол. и вакцинопрофил. — 2002. — № 1. — С. 20–26.
31. *Шляхтенко Л.И.* Эпидемиологическая диагностика хронических вирусных гепатитов. — СПб., 2001. — 183 с.
32. *Badur S., Akgun A.* Diagnosis of hepatitis B infections and monitoring of treatment // J. Clin. Virol. — 2001. — V. 21. — № 3. — P. 229–237.
33. *Brunetta M., Rodriguez V., Bonino F.* Hepatitis B virus mutants // Intervirology. — 1999. — V. 142. — P. 69–80.
34. *Chen W.N., Oon C.J.* Hepatitis B virus mutants: an overview // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2002. — V. 17. — Suppl. 4. — P. 497–499.
35. *Colleman P.F.* Detecting hepatitis B surface antigen mutants // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 2. — P. 198–203.
36. *Flodgren E., Bengtsson S.W., Knutsson M. et al.* Recent high incidence of fulminant hepatitis in Samara, Russia: molecular analysis of prevailing hepatitis B and D virus strains // J. Clin. Microbiol. — 2000. — V. 38. — № 9. — P. 3311–3316.
37. *Freitus da Motta M.S., Mussi-Pinhota M.M., Jorge S. et al.* Immunogenity of hepatitis B vaccine in preterm and full term infants vaccinated within the first week of life // Vaccine. — 2002. — V. 20. — № 11–12. — P. 1557–1562.
38. *Jardi K., Rodriguez F., Butt M. et al.* Quantitative detection of hepatitis B virus DNA in serum by a new rapid real time fluorescence PCR assay // J. Viral. Hepat. — 2001. — V. 8. — № 6. — P. 465–471.
39. *Kamura T., Rokuhara A., Sakomoto Y. et al.* Sensitive enzyme immunoassay for hepatitis B virus correlated antigens and their correlation to virus load // Clin. Microbiol. — 2002. — V. 40. — № 2. — P. 439–445.
40. *Liaw Y.F.* Management of patients with chronic hepatitis B // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2002. — V. 13 — № 4. — P. 406–408.

41. *Lok A.S.F., McMahon B.J.* Chronic hepatitis B // Hepatology. — 2001. — V. 34. — № 6. — P. 1225–1241.
42. *Marusawa H., Uemoto S., Hijikata M.* Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen // Hepatology. — 2000. — V. 31. — № 2. — P. 485–495.
43. *Murakami S.* Hepatitis B virus X protein: structure, function and biology // Intervirology. — 1999. — V. 42. — P. 81–99.
44. *Ogata N., Cote P.J., Zanetti A.R. et al.* Licensed recombinant hepatitis B vaccines protect chimpanzees against infection with prototype surface gene mutant of hepatitis B virus // Hepatology. — 1999. — V. 30. — P. 779–786.
45. *Olinger C.M., Jutavijittum P., Hübschen J.M. et al.* Possible new Hepatitis B virus genotype, Southeast Asia // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 11. — P. 1777–1780.
46. *Rendi-Wagner P., Wiedermann G., Stemberger H. et al.* New vaccination strategies for lowand non-responders to hepatitis B vaccine // Wien. Klin. Wochenschr. — 2002. — Bd. 28. — V 114. — № 5–6. — P. 175–180.
47. *Sumi H., Yokosuka O., Seki N. et al.* Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease // Hepatology. — 2003. — V. 37. — № 1. — P. 19–26.
48. *Van Damme P.* Hepatitis B vaccination programmes in Europe an update // Vaccine. — 2001. — V. 19. — P. 2378.

2.3.9.2. Гепатит D (дельта) (см. пар. 1.2.2.5.6)

(*Львов Д.К., Шахгильдян И.В.*)

Возбудитель — вирус гепатита D (HDV — hepatitis D virus) — относится к роду *Deltavirus*, включающему 8 генотипов (1 — США, Европа, Китай, 2 — Япония, 3 — Южная Америка, 4 — Тайвань, Япония, 5 — Африка, 6 — Африка, 7 — Африка, 8 — Африка) [10, 14]. Семейство пока не сформировано. Проводятся исследования по выявлению связи между генотипом и исходом заболеваний [16].

Гепатит D (дельта) — своеобразный гепатит с парентеральной передачей возбудителя, напоминающего возбудителей болезней растений — вироиды (см. пар. 1.2.2.6.1). Патологическое действие HDV может оказывать только при наличии репликации HBV (т.е. HDV — сателлит вируса HBV, см. пар. 1.2.2.6.2) [1, 10, 14].

О значимости HDV-инфекции свидетельствует тот факт, что маркёры вируса выявлены у 76% больных фульминантным гепатитом B; 60% — с хроническим активным HBs антигенно-позитивным гепатитом B; 28% — с циррозом печени [5, 8, 13]. На вопрос о показателях заболеваемости гепатитом дельта, удельном весе этой инфекции в структуре острых и хронических гепатитов ответить трудно, так как в Российской Федерации до сих пор отсутствует официальная регистрация гепатита дельта.

В начале настоящего столетия только в 45,9% районов Российской Федерации диагностировали и регистрировали эту инфекцию [2], а сейчас этот показатель снизился до 32%, что, скорее всего, связано с дефицитом качественных ИФА тест-систем для определения АТ к HDV класса M и G. Накопленные результаты выявления в разных регионах России АТ к HDV у лиц с HBs-антигенами свидетельствуют о неравномерности распространения этой инфекции, наличии определённой корреляции между частотой обнаружения этих АТ и уровнем носительства HBsAg. АТ обнаружили у 3,1% носителей HBsAg в Москве; 2,9% — во Владимире; 6,4% — Нальчике; 21,0% — в Республике Тыва; 21,6% — в Республике Саха (Якутия) [1–3, 8, 11]. Считается, что в бывшем СССР число носителей HDV достигало 200–750 тыс. человек и было наибольшим в среднеазиатских республиках и Молдавии [7, 8, 11].

В мире около 5% носителей HBV имеют маркёры HDV-инфекции (т.е. около 15 млн чел. являются носителями HDV) [1, 5, 8, 12].

Наибольшая инфицированность HDV наблюдается в тропических и субтропических поясах — в странах, эндемичных в отношении инфекции HBV; в областях с низким распространением гепатита B HDV встречается преимущественно у лиц, относящихся к группам высокого риска заражения HBV. Тем не менее распространённость HBV не служит прямым отражением инфицированности HBV. Так, в бассейне р. Амазонки и на о-вах Тихого океана 90–100% лиц, инфицированных HBV, также заражены и HDV. В то же время у эскимосов Лабрадора, где распространение гепатита B очень высоко, HDV не обнаруживают вообще. В КНР инфицированность HDV хронических

носителей HBV варьирует от 20–40% (провинция Ухань) до 0% (провинции Хенань и Хубей). Причины таких отличий, несмотря на примерно равное количество хронических носителей HBV, пока неясны [5].

По данным ВОЗ, в Европе резервуар HBV простирается от Балканского п-ва до западных средиземноморских государств. В Африке высокая инфицированность этим вирусом была показана в Сенегале, Габоне, Египте и Кении и более низкая — в Нигерии и Южной Африке, однако эти отличия могли быть обусловлены ограниченным числом исследованных сывороток. В Северной Европе, США, Австралии HDV обнаруживается преимущественно у лиц, относящихся к группам высокого риска заражения HBV (наркоманов, больных гемофилией и других пациентов, которым часто вводят кровь и её продукты). В Южной Америке HDV распространён достаточно широко. Инфекция этим вирусом часто приводит к тяжёлому и нередко смертельному гепатиту [5].

Известно два типа заражения HBV — коинфекция и суперинфекция, ведущие к разному клиническому проявлению заболевания [6, 12, 14]. Коинфекция, при которой заражение HBV и HDV происходит одновременно, обычно сопровождается заболеванием средней тяжести, симптомы которого неотличимы от обычных клинических проявлений гепатита В. Но иногда коинфекция HDV приводит к молниеносному гепатиту. При суперинфекции, когда HDV инфицирует хронических носителей HBV, клинические проявления заболевания более серьёзны, чем при коинфекции. Во-первых, поскольку большинство клеток печени уже поражено HBV и их функция в той или иной степени нарушена. Во-вторых, в 70–90% случаев хронического носительства HBV и HDV очень высок риск серьёзных нарушений функции печени с переходом в цирроз. Тем не менее в некоторых случаях после суперинфекции может наблюдаться освобождение организма от HDV и даже от HBV [6].

Источниками заражения HDV служат главным образом больные с хроническими формами этой инфекции (чаще всего такие формы гепатита D с длительной персистенцией HDV развиваются при суперинфицировании).

Пути передачи HDV аналогичны тем, что имеют место при гепатитах В и С. Их реализация происходит при проведении различных лечебно-диагностических вмешательств с использованием нестерильного инструментария, внутривенном введении психотропных препаратов, реже — при переливаниях крови и/или её препаратов, контаминированных HDV. При этом риск инфицирования HDV резко снижается, когда не проводят гемотрансфузии при выявлении HBsAg в крови донора (ибо без наличия HBV репликация HDV происходить не может). Описаны внутрисемейные случаи заражения HDV [4], при пересадке органов и тканей от доноров, инфицированных HBV и HDV.

Перинатальная передача HDV происходит значительно реже, чем HBV [7]. Редкость этих случаев, скорее всего, связана с низкой концентрацией вируса в крови женщин с HDV-инфекцией, необходимостью для заражения ребёнка HDV значительной его дозы. Активность полового пути передачи HDV также невелика, и этот путь не играет заметной роли в распространении HDV-инфекции [4].

Описано по крайней мере 8 основных генотипов вируса: 1-й — азиатский; 2-й — европейский и североамериканский; 3-й — южноамериканский; 4-й — центральноафриканский; 5–8 — африканские генотипы. В Якутии выявлены 1-й и 2-й генотипы [10, 11, 14, 16]. Предполагается связь 1-го генотипа с развитием фульминантных форм и более тяжёлым течением хронического гепатита. В верхнем бассейне р. Амазонки выявлена связь 3-го и 4-го генотипов с тяжестью заболевания [9, 13].

ИФН ингибирует активность HDV и используется для лечения больных с хроническим гепатитом D. У $^{2}/_{3}$ больных наступает ремиссия на несколько месяцев. Однако вирус продолжают обнаруживать в гепатоцитах, и длительная ремиссия наблюдается редко.

Для диагностики и определения активности репликации HDV применяют ИФА с выявлением общих антител к HDV, а также анти-

HDV IgM. Для этих целей также используют ПЦР и молекулярную гибридизацию [15].

Поскольку репродукция HDV возможна лишь при участии HBV, профилактика гепатита В служит также и профилактикой гепатита дельта. Вакцинация против гепатита В предупреждает гепатит дельта при коинфекции, но неэффективна при суперинфицировании HDV. Лишь вакцина против HDV могла бы предохранить носителей HBV от крайне опасной для них суперинфекции. Экспериментальная вакцина (HBV + HDV) при иммунизации инфицированных сурков приводила к снижению уровня вирусемии, но не вызывала образования гуморального иммунитета и защиты животных от инфекции.

Литература

1. *Балаян М.С., Михайлов М.И.* Вирусные гепатиты // В кн.: Энциклопедический словарь. — М.: Амипресс, 1999. — 304 с.
2. *Вирусные* гепатиты в Российской Федерации: аналитический обзор / Ред. А.Б. Жебрун. — СПб., 2000. — Вып. 3. — 256 с.
3. *Вязов С.О., Палади Н.Е., Мхитарян А.Л. и др.* Распространение дельта-инфекции в СССР // ЖМЭИ. — 1989. — № 10. — С. 96–101.
4. *Камалов Ф.Х.* Семейные случаи вирусного гепатита дельта // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2001. — № 4. — С. 36–38.
5. *Львов Д.К.* Вирусные гепатиты от А до G и далее // Журн. микробиол. — 1997. — № 1. — С. 70–77.
6. *Майер К.П.* Гепатит и его последствия: Практ. руко-во. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999. — 432 с.
7. *Учайкин В.Ф.* Гепатит дельта // В кн.: Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 1998. — С. 132–140.
8. *Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г.* Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 384 с.
9. *Causey J.N., Niro G.A., Engle.E. et al.* Hepatitis virus (HBV) Hepatitis D virus (HDV) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: the rolees of HDV genotype III and HNV genotype F // J. Infect. Dis. — 1996. — V. 174. — P. 920–926.
10. *Deny P.* Hepatitis delta virus genetic variability from genotype I, II, III to eight major clades // Curr. Top. Microbiol. Immunol. — 2006. — V. 307. — P. 151–171.
11. *Ivanishina V., Rajef N., Alexeeva M. et al.* Hepatitis delta virus genotypes I and II circulate in an endemic area of Yakutia, Russia // J. Gen. Virol. — 2001. — V. 82. — Pt. II. — P. 2709–2718.
12. *Rizzetto M., Ponzetto A., Forzani I.* Epidemiology of Hepatitis Delta virus. Overview // Progr. Clin. Biol. Res. — 1991. — V. 364. — P. 1–20.
13. *Rizzetto M., Ponzetto A., Forzani I. et al.* Hepatitis Delta virus infection in the world: epidemiological patterns and clinical expression // Gastroenterology. — 1992. — V. 5. — P. 18–22.
14. *Taylor J.M., Farci P., Purcell R.H.* Hepatitis D (delta) virus // In: Field's Virology / Eds. D.M. Knipe, P.M. Howley. — 2007. — V. 5. — P. 3031–3046.
15. *Wu J.C., Chen T.Z., Huang Y.S. et al.* Natural history of hepatitis D viral superinfection: significance of viremia detected by polymerase chain reaction // Gastroenterology. — 1995. — V. 108. — № 3. — P. 796–802.
16. *Wu J.C., Choo K.B., Chen C.M. et al.* Genotyping of hepatitis D virus by restriction-fragment length polymorphism and relation to outcome of hepatitis D // Lancet. — 1995. — V. 7. — № 346 (8980). — P. 939–941.

2.3.9.3. Гепатит С (см. пар. 1.2.2.5.14) (*Львов Д.К., Шахгильдян И.В., Дерябин П.Г.*)

Возбудитель относится к сем. *Flaviviridae* роду *Hepacivirus*, включающему 12 основных генотипов: 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3k, 4a, 4d, 5a, 6a, 6g, 7a.

Этиология. Гепатит С, наряду с гепатитом В, одно из наиболее серьёзных инфекционных заболеваний вирусной этиологии, которое в последние годы приобретает всё большее социально-экономическое значение. Вирус гепатита С (HCV — hepatitis C virus) распространён повсеместно. В мире насчитывается около 150–170 млн инфицированных этим вирусом (3% населения земного шара, в Российской Федерации — около 2 млн). Природный резервуар вируса неизвестен. Экспериментально возможно заражение HCV шимпанзе с развитием острой и хронической инфекции. Анализ эволюции позволил предположить, что HCV проник в человеческую популяцию не ранее чем 300 лет назад [30].

Эпидемиология. Иммунная прослойка против HCV в европейских странах составляет 0,2–2,2%; в США — 1–3%; Японии — 1,2%; Юго-Восточной Азии — 2,6%; Южной Америке — 4,4%; Африке — 2,2% [14, 22, 35, 36]. При этом следует иметь в виду, что 90% лиц

с маркёрами гепатита С (прежде всего с наличием в крови вгРНК ВГС) могут служить источником инфекции. Частота выявления анти-HCV АТ на территории России также существенно различается. По данным обследования 4217 взрослых, реже всего анти-HCV-АТ обнаруживаются в Центральном р-не (0,7%); затем следуют Северный — Волго-Вятский экономический район (1,2–1,3%); Северо-Западный — Северо-Кавказский — Уральский — Восточно-Сибирский — Дальневосточный — Волжский (2,1–2,7%); Центрально-Черноземный регион (3,8%); Республика Саха (Якутия) — 7,5%. Для сравнения: в среднеазиатских республиках бывшего СССР эти АТ определяли у 4,0–5,5% обследованных лиц, в Монголии — у 10,7% (табл. 2.3.24) [12, 13]. В Москве анти-HCV-АТ выявлены у 1,3% первичных доноров крови и у 8% с повышенной активностью АЛТ. Обращает на себя внимание рост частоты выявления серопозитивных по HCV лиц в последние годы. Среди беременных женщин в Вологодской области анти-ВГС-АТ обнаруживались в сыворотках крови у 0,95% обследованных в 1997 г. и у 2,7% — в 2005 г. [12, 21].

В Российской Федерации официальная регистрация гепатита С была начата в 1994 г. [22] (после разработки в 1989 г. за рубежом и в 1991 г. в России ИФА тест-систем для индикации анти-HCV-АТ). Однако ещё в 1977 г. Е.А. Пакторис на основании анализа групповых заболеваний у лиц, находившихся в одном стационаре и одновременно получавших там внутривенные инъекции, обосновал возможность существования «сывороточного гепатита не В» (у всех заболевших острым гепатитом отсутствовали HBs-антигены). С 1994 по 2000 г. в Российской Федерации имел место значительный рост показателей заболеваемости гепатита С (с 3,2 до 21,1‰; в Москве — с 2,9 до 45,2‰). Это было связано не только с заметным улучшением диагностики гепатита С, но и истинным ростом активности эпидемического процесса HCV-инфекции. Начиная с 2001 г. отмечено отчётливое снижение этих показателей (до 5,3‰ — в 2003 г., 4,1‰ — в 2006 г. и 1,83% — в 2011 г. в Российской Федерации и до 6,6 и соответственно 6,6, 4,2 и 2,13‰ — в Москве). При этом следует иметь в виду, что эти показатели отражают лишь государственный учёт только желтушных форм гепатита С. Установлено, что эти формы — только небольшая часть заболевших ОГС. Соотношение желтушных и безжелтушных форм ОГС составляет 1:6–8, т.е. лишь у 15–20% больных ОГС заболевание протекает с желтухой [22].

В последние годы отчётливо растёт большая когорта больных с хроническими формами гепатита С: в Москве с 1998 по 2005 г. — в 4,9 раза, в Свердловской обл. — в 2,5 раза среди регистрируемых сегодня в Российской Федерации больных с хроническими вирусными гепатитами.

В Российской Федерации заболеваемость впервые выявленного ХГС выросла, по официальным данным, с 30,3% в 2002 г. до 40,2% в 2010 г., причём почти половина из них и была в возрасте до 40 лет. Примерно $^{2}/_{3}$ составляют лица с ХГС. Большим остаётся массив т.н. «носителей» HCV: в 2005 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 6455 больных ОГС и 151 452 «носителя» HCV; в 2006 г. 5876 и 151 972 человека соответственно. К ним в Российской Федерации, по официальным данным, относят лиц, у которых в крови обнаружены анти-HCV-АТ, но лишь у 65–80% из них выявлены РНК ВГС и ОТ-ПЦР [14, 20]. Очевидно, что лишь с учётом как желтушных, так и безжелтушных форм острого и ХГС, а также массива «носителя» вируса можно судить об истинной активности эпидемического процесса гепатита С.

Большим своеобразием отличается возрастной состав больных гепатитом С. Редко вовлечены в эпидемический процесс дети до 14 лет (они составляли в 2005 г. 2,7% от общего числа больных ОГС, в 2006 г. — 2,6%, а в 2011 г. — 2,7%). При исследовании сывороток крови жителей Вологодской обл. разного возраста (747 — в 1998 г. и 1173 — в 2004 г.) ни у одного ребёнка до 14 лет анти-HCV-АТ обнаружены не были [16]. Среди больных ОГС преобладали лица в возрасте 15–19 и 20–29 лет (составляли в 1998–2000 гг. в Москве 86% заболевших ОГС), хотя в последние годы удельный вес больных в возрасте 15–19 лет заметно

Таблица 2.3.24

Распространение носителей РНК HCV и его генотипов в России и сопредельных странах

Регион	Страна	Район	Число обследованных	Из них выявлены антитела против HCV		Число положительных в ОТ-ПЦР на РНК HCV	Генотип HCV: число/% положительных						
				число	%		1a	1b	2a	2b	3a	1b +3a	не 1–3
Европейская часть	Россия	Центральный	448	3	0,7±0,4	181	18/ 11,2±2,3	126/ 696±3,4	8/ 4,4±1,5	1/ 0,6±0,6	16/ 8,8±2,1	1/ 0,6±0,6	11/ 6,1±1,8
		Северный, Волго-Вятский	648	8	1,2±0,2	105	14/ 13,3±3,3	61/ 58,1±4,8	4/ 3,8±1,9	0/ 0,0	19/ 18,1	0/ 0,0	7/ 6,7±2,4
		Северо-Западный, Поволжский, Северо-Кавказский	1464	34	2,3±0,4	41	9/ 22,0±6,7	27/ 659±7,4	0/ 0,0	0/ 0,0	3/ 7,3±4,1	1/ 2,4±2,4	1/ 2,4±2,4
		Центрально-Черноземный	372	14	3,8±1,0	10	0/ 0,0	5/ 50,0	0/ 0,0	0/ 0,0	1/ 10,0	0,0	4/ 40,0
		ИТОГО	2932	59	2,0±0,2	337	41/ 12,2±1,8	219/ 65,0±2,6	12/ 3,6±1,0	1/ 0,3±0,3	39/ 11,6±1,7	2/ 0,7±0,6	23/ 6,8±1,4
	Молдова		н.д.	н.д.	н.д.	25	0/ 0,0	24/ 96,0±4,0	0/ 0,0	0/ 0,0	0/ 0,0	0/ 0,0	1/ 4,0±4,0
Азиатская часть	Россия	Уральский	168	4	2,4±1,2	19	15,3±5,3	14/ 73,6±10,4	1/ 5,3±5,3	0/ 0,0	2/ 10,5±7,2	0/ 0,0	1/ 5,3±5,3
		Восточно-Сибирский	111	3	2,7±1,5	39	0/ 0,0	29/ 74,3±7,0	5/ 12,8±5,3	1/ 2,5±2,5	3/ 7,7±4,3	0/ 0,0	1/ 2,5±2,5
		Дальневосточный	725	18	2,5±0,6	28	0/ 0,0	23/ 82,1±7,4	2/ 7,1±4,9	0/ 0,0	2/ 7,1±4,9	1/ 3,6±3,6	0/ 0,0
		ИТОГО	1004	25	2,5±0,5	86	1/ 1,2±1,2	66/ 76,7±4,6	8/ 9,3±3,1	1/ 1,2±1,2	7/ 8,1±2,9	1/ 1,2±1,2	2/ 1,2±1,2
	Монголия		280	30	10,7±5,7	3	0/ 0,0	1/ 33,3	0/ 0,0	0/ 0,0	2/ 66,7	0/ 0,0	0/ 0,0
	Туркмения		н.д.	н.д.	н.д.	18	0/ 0,0	13/ 72,2±10,9	0/ 0,0	0/ 0,0	3/ 16,7±9,0	0/ 0,0	2/ 11,1±7,6
ИТОГО по России			4727	84	1,8±0,2	423	42/ 9,9±1,5	285/ 67,4±2,3	20/ 1,7±1,0	2/ 0,5±0,3	46/ 10,9±1,5	3/ 0,7±0,4	25/ 5,9±1,1

уменьшился [21]. У большинства больных ОГС (61–80%) в конце 1990-х годов имело место заражение HCV при внутривенном введении психоактивных препаратов, в последние годы их доля значительно уменьшилась (в 2011 г. в Российской Федерации — до 21,2%) [6, 11, 21]. Эти данные во многом объясняют значительный рост в этот период заболеваемости гепатитом С и свидетельствуют о важном социальном значении проблемы парентеральных вирусных гепатитов (в том числе и гепатитом С).

Скромной была доля полового пути инфицирования HCV (от 3,6 до 7,5%), хотя в последние годы отмечен её рост до 17,7% [6, 12, 21, 27]. О малой активности полового пути передачи HCV свидетельствуют результаты динамического длительного обследования серонегативных мужчин и женщин с наличием маркёров HCV-инфекции. Ежегодное обследование в течение 4 лет супругов 112 таких женщин только у одного из них выявило анти-HCV-АТ через 2 года от начала наблюдения [27]. Сохраняется стойкая тенденция к уменьшению внутрибольничного инфицирования HCV: 1,0–2,0% больных острым гепатитом С (в целом по России — 2,7% в 2010 г.), хотя на отдельных административных территориях — 6–11% [6, 21]. Перинатальное заражение HCV происходит значительно реже по сравнению с HBV [10]. Такой путь инфицирования (главным образом, при родах) установлен лишь у 3–5% детей, родившихся у женщин с наличием анти-HCV-АТ (в Волгоградской обл. — лишь у 3,5%, но при сочетании гепатита С с ВИЧ-инфекцией — у 16,3%) [6]. Реализация перинатального инфицирования HCV имела место лишь при наличии у матерей РНК HCV и зависела от величины вирусной нагрузки у них. Грудное вскармливание и способ родоразрешения не увеличивали частоты такой передачи этого вируса [6].

Клиническая картина. Инкубационный период при HCV-инфекции составляет 12 нед. Клиническая картина острой HCV-инфекции отличается малой выраженностью симптомов. Недаром HCV назван Д.К. Львовым «ласковым убийцей» [14]. У подавляющего большинства (85–90%) больных ОГС заболевание протекает без желтухи с незначительными признаками интоксикации. Имеют место небольшая слабость, вялость, нерезкое ухудшение аппетита, иногда тяжесть в правом подреберье. Умеренно увеличены печень и селезёнка. ОГС преимущественно протекает в лёгкой форме обычно в течение 6–8 нед. с медленным появлением в крови специфических АТ. Чаще всего ОГС остаётся нераспознанным и поэтому официально не учитывается. Развитие хронических форм имеет место у 50–70%, а в ряде случаев даже у 80% больных ОГС. Из числа регистрируемых в Российской Федерации в последние годы больных с хроническими вирусными гепатитами $^2/_3$ составляют лица с ХГС. И в основном именно с хроническими формами HCV-инфекции встречается сегодня врач в практической работе [2, 9, 19, 33].

У 20–25% больных ХГС отмечено формирование цирроза печени (в большинстве случаев — неактивного) с развитием в дальнейшем у 3–5% гепатоцеллюлярной карциномы. Течение и исходы гепатита С зависят во многом от генотипа HV. Наиболее опасны генотипы 1b и 1a, при которых развитие цирроза у больных с хроническим гепатитом С происходит существенно чаще. Выявлены случаи инфекции, вызванной смесью вирусов с разным генотипом [22]. Маркёры HCV-инфекции среди больных циррозом и раком печени найдены в Испании в 80% случаев, в Италии — 70%, в Японии — 60%, в ЮАР среди негров лишь — 30%, в Сенегале — 33% [23, 25, 26]. Таким образом, в Европе и Японии гепатит С играет весьма существенную роль в возникновении гепатокарциномы, тогда как в Африке основное значение в её развитии имеет HBV.

Клиническая картина хронической HCV-инфекции характеризуется как признаками патологии печени, так и разнообразными внепечёночными поражениями, которые в основном более выражены, чем «печёночные» симптомы, и имеют место у 40% больных гепатитом С [1, 19, 20].

Среди этих проявлений можно выделить эндокринные (гипер- и гипотиреоз, тиреоидит Хасимото, сахарный диабет), гематологические (криоглобулинемия, идиотипическая тромбо-

цитопения, В-лимфома, апластическая анемия), поражение слюнных желёз (лимфоцитарный сиалоаденит) и глаз (язвы роговицы, увеит), кожные (некротизирующий васкулит, кожная порфирия, красный плоский лишай, мультиформная и узловатая эритема, малакоплакия, крапивница), нервно-мышечные (миопатический синдром, периферическая полинейропатия, симптом Гийена—Барре), суставные (артриты, артралгии), почечные (гломерулонефрит), аутоиммунные (узелковый периартериит, интерстициальный лёгочный фиброз, лёгочный васкулит, гипертрофическая кардиомиопатия, антифосфолипидный синдром, аутоиммунный гепатит 1-го и 2-го типов, синдром Бехчета, дерматомиозит) и другие расстройства [13].

Диагностика. Лабораторная диагностика гепатита С базируется на обнаружении методом ИФА АТ против HCV. Используют ИФА тест-системы трёх поколений. Применение тест-системы последнего поколения позволяет тестировать эти антитела уже на 2-й неделе болезни. Чувствительность тест-систем может зависеть от генотипов HCV, циркулирующих на разных территориях [21, 24, 29, 35]. Наиболее информативный метод специфической лабораторной диагностики HCV-инфекции — выявление РНК HCV в ОТ-ПЦР и ПЦР-РВ с определением величины вирусной нагрузки и отдельных генотипов этого вируса [24, 32].

Вспомогательное значение имеет обнаружение в крови заболевших гепатитом С повышения активности аминотрансфераз в 5–10 раз, а также умеренной гипербилирубинемии (у больных с желтухой). Важную роль в диагностике ХГС играет гистологическое исследование биоптатов печени (например, в случаях отсутствия клинических признаков болезни и наличия в крови анти-HCV-АТ с выявлением РНК РСМ в ОТ-ПЦР).

Лечение. Несмотря на то что ОГС протекает в основном в лёгкой, безжелтушной форме, для предупреждения формирования хронических форм этой инфекции больным ОГС назначают противовирусное лечение ИФН-α (по 3 млн МЕ 3 раза/нед. в течение 3 мес. при 2-м и 3-м генотипах HCV или 6 мес. — при генотипе 1b), в ряде случаев — в сочетании с рибавирином. В результате у 40% больных достигается исчезновение репликации HCV.

Современный стандарт противовирусной терапии хронического гепатита С включает комбинацию пегилированного ИФН-α с рибавирином. Так, применение пегинтрона в дозе 1,0–1,5 мкг/кг 1 раз в неделю в течение 48 нед. при генотипе 1b HCV и 24 нед. при 2-м и 3-м генотипах в сочетании с рибавирином (800–1200 мг/сут) позволяет достигать стойкий вирусологический ответ у 48–60% больных с генотипом 1b HCV и у 80–90% — с генотипами 2 и 3. Примерно такой же результат получен при использовании для лечения больных ХГС пег-ИФН-α-2а (Пегасиса) также при сочетании с рибавирином.

Перспективным стало появление в самые последние годы 3-го компонента в комплексном лечении больных ХГС — новых аналогов нуклеозидов: боцепревира и телапревира. Применение их позволяет повысить частоту успешного лечения больных ХГС генотипом 1b до 80–85%.

Противопоказания для назначения противовирусного лечения больным ХГС: некомпенсированный цирроз печени, беременность, тяжёлые психические и соматические заболевания, наркомания, алкоголизм.

К основным побочным эффектам такой терапии, снижающим её результативность, следует отнести острый психоз, тяжёлую депрессию, анемию, диспептические явления, нарушение функции щитовидной железы, аллергические реакции, снижение массы тела, выпадение волос и др. В целом их отмечают у 20% больных ХГС, получающих противовирусную терапию. В любом случае при выборе тактики лечения и определении прогноза течения гепатита С необходимо выяснить, каким генотипом HCV инфицирован пациент [14, 31, 34]. Такая молекулярная диагностика — дорогой, но доступный и необходимый метод. Иначе врачи пытаются «вслепую» помогать больным справиться с HCV — «ласковым убийцей».

Итак, течение болезни, её исходы, эффективность лечения, а также диагностика и (в будущем) вакцинопрофилактика зависят в решающей степени от генотипа HCV [5, 14, 28,

31]. В разных районах мира и среди различных этнических групп доминируют различные генотипы. Именно поэтому в 1990-х годах нами была выполнена широкая программа изучения особенностей распространения генотипов HCV в районах России и сопредельных государствах. Были изучены генотипы в 469 образцах сывороток крови, содержащих РНК HCV (см. табл. 2.3.24). Во всех регионах было обнаружено доминирование (72–80%) наиболее патогенного генотипа 1b. Однако в Чернозёмном и Волго-Вятском регионах этот генотип найден лишь в 50,0 и 55,6% случаев соответственно. Следующим по частоте обнаружения стал генотип 1a (11,2–21,9%). Генотипы 3a, 2a и 2b обнаружены, но циркуляция их существенно ниже. Так, частота встречаемости генотипа 3a составила 10,9% [15, 26]. В последние годы отмечено увеличение частоты выявления генотипа 3a (в Вологодской области до 36,4%), что может быть связано с ростом среди населения числа наркоманов [5]. Эти исследования в последующем были дополнены данными по России [12, 15, 16, 26] и сопредельным государствам [17, 21, 29, 35].

В то же время в некоторых регионах циркулируют нетипируемые варианты HCV, требующие специального изучения [26]. Эти данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований закономерностей распространения в Северной Евразии генотипов HCV, что имеет и научное, и практическое значение.

Профилактика гепатита С в настоящее время базируется на своевременном выявлении больных ОГС и ХГС (с использованием для этого ИФА тест-систем последнего поколения), их полноценном лечении, что ведёт к уменьшению источников HCV-инфекции. Большое значение имеет дальнейшее совершенствование работы по предупреждению внутрибольничного заражения HCV, всё более активная борьба с наркоманией, улучшение санитарного просвещения населения.

Необходимо расширение работы по созданию вакцины против ГС. Поверхностные гликопротеиды E1 и E2 служат потенциальным источником получения вакцины. Повторная иммунизация шимпанзе экспериментальной рекомбинантной вакциной привела к образованию антител, уровень которых был выше в сравнении с уровнем людей — носителей HCV. Разрабатывается подход к ДНК-иммунизации, в частности, при использовании плазмиды, содержащий ген белка NS5a [18]. Вероятно, при конструировании вакцин необходимо учитывать генотип вируса. Возможно, придётся разрабатывать препараты применительно к территориям и континентам, среди которых доминирует тот или другой генотип вируса, или создавать универсальную вакцину [8]. Это позволило бы осуществить прорыв в борьбе с «ласковым убийцей» [14].

Получение высокопродуктивного варианта вируса [4], вызывающего ЦПД в клеточных линиях, перспективно для разработки культуральной вакцины [3], что, в свою очередь, повлияло бы на снижение заболеваемости первичным раком печени [7].

Литература

1. *Апросина З.Г., Лопаткина Т.Н., Буроневич Э.З. и др.* Внепечёночные проявления хронических диффузных заболеваний печени // В кн.: Практическая гепатология / Ред. Н.А. Мухин. — М., 2004. — С. 162–167.
2. *Волчкова Е.В.* Острый гепатит С // В кн.: Практическая гепатология / Ред. Н.А. Мухин. — М., 2004. — С. 30–33.
3. *Дерябин П.Г., Исаева Е.И., Гренкова Е.П. и др.* Цитопатогенные варианты вируса гепатита С (HCV), пригодные для разработки вакцины // Аллергия, астма и клин. иммунол. — 2001. — Т. 1. — С. 28–30.
4. *Дерябин П.Г., Львов Д.К.* Высокопродуктивный вариант вируса гепатита С. Выделение, характеристика, идентификация // Докл. Академии наук РФ. — 1998. — Т. 358. — № 5. — С. 688–691.
5. *Дерябин П.Г., Шахгильдян И.В.* Гепатит С: фундаментальные и прикладные проблемы // В кн.: Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций / Ред. Д.К. Львов, Л.В. Урываев. — М., 2011. — С. 88–98.
6. *Ершова О.Н., Шахгильдян И.В., Коленова Т.В. и др.* Естественные пути передачи вируса гепатита С — современный взгляд на проблему // Дет. инфекции. — 2006. — № 1. — С. 16–18.
7. *Зверев В.В.* Профилактика первичного рака печени с помощью вакцины против гепатита В // Вакцинация. — 2001. — № 3. — С. 11.

8. *Зверев В.В., Лыткина И.Н.* Современная тактика профилактики гепатита С // Вакцинация. — 2001. — № 18. — С. 8.
9. *Игнатова Т.М.* Хронический гепатит С // В кн.: Практическая гепатология / Ред. Н.А. Мухин. — М., 2004. — С. 34–39.
10. *Кистнева Л.Б., Чешик С.Г., Самохвалов Е.И. и др.* Особенности перинатальной передачи вируса гепатита С // Вопр. вирусол. — 2009. — № 1. — С. 12–15.
11. *Крыкова Т.В., Шахгильдян И.В., Михайлов М.И. и др.* Современная характеристика внутрибольничных парентеральных вирусных гепатитов и пути совершенствования их профилактики // Вестн. Рос. ВМА. — 2008. — Ч. II. — С. 411–412.
12. *Кузин С.Н., Лисицина Е.В., Самохвалов И. и др.* Распространение гепатита С и отдельных генотипов вируса гепатита С в регионе с умеренной активностью эндемического процесса // Вопр. вирусол. — 1999. — № 2. — С. 79–82.
13. *Лопаткина Т.Н.* Клиника гепатита С // Вирусные гепатиты. Инф. бюл. — 1997. — № 1. — С. 12–16.
14. *Львов Д.К.* Вирусный гепатит С — «ласковый убийца» // Рос. гастроэнтерол. журн. — 1995. — № 1. — С. 4–6.
15. *Львов Д.К., Миширо С., Селиванов М.А. и др.* Распространение генотипов вируса гепатита С, циркулирующих на территории Северо-Западной и Центральной частей России // Вопр. вирусол. — 1995. — № 6. — С. 251–253.
16. *Львов Д.К., Самохвалов Е.И., Миширо С. и др.* Закономерности распространения вируса гепатита С и его генотипов в России и странах СНГ // Вопр. вирусол. — 1997. — № 4. — С. 157–161.
17. *Мартынюк Г.А., Шахгильдян И.В., Кузин С.Н. и др.* Гепатит С на территории Северо-Западной Украины // Эпидемиол. и инф. бол. — 1998. — № 4. — С. 3–4.
18. *Масахова О.В., Леснова Е.И., Грабовецкий В.В. и др.* ДНК-иммунизация плазмидой, содержащей ген белка NS5A вируса гепатита С, индуцирует эффективный клеточный иммунный ответ // Мол. биол. — 2010. — Т. 44. — № 2. — С. 275–283.
19. *Соринсон С.Н.* Особенности патогенеза и течения гепатита С // Вирусные гепатиты. Инф. бюл. — 1998. — № 1. — С. 3–8.
20. *Учайкин В.Ф., Святский Б.А.* Гепатит С // В кн.: Инфекционные болезни у детей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 1998. — С. 140–142.
21. *Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г.* Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. — 2003. — 384 с.
22. *Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г., Хухлович П.А. и др.* Итоги изучения и нерешённые вопросы эпидемиологии и профилактики парентеральных вирусных гепатитов в России // Журн. микробиол. — 1994. — № 5. — С. 26–32.
23. *But S., Idrees M., Rehman I. et al.* Mixed genotype infections with Hepatitis C virus, Pakistan // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 8. — P. 1565–1567.
24. *Castro F.J., Sauleda S., Esteban T.I. et al.* Evaluation of hepatitis C virus RNA RT-PCR qualitative and quantitative second generation assays // J. Virol. Methods. — 2001. — V. 91. — № 1. — P. 54–58.
25. *Gotwein J.M., Scheel T.K.H., Callendret B. et al.* Novel unfections cDNA closes of Hepatitis C virus genotype 3a (strain S 52) and 4a (strain ED 43): genetic analyses and vivo pathogenesis studies // J. Viral. — 2010. — V. 84. — P. 5277–5293.
26. *Kalinina O., Norder H., Mukomolov S.W., Magnius L.O.* A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St.-Peterburg // J. Virol. — 2002. — V. 76. — № 8. — P. 4034–4043.
27. *Kao J.H., Liu C.J., Chen P. et al.* Low incidence of hepatitis C virus transmission between spouses: a prospective study // J. Gastroenterol. — 2000. — V. 15. — P. 391–395.
28. *Lemon S.M., Walker C., Alter Y.M.* Hepatitis C virus // In: Fields Virology / Eds. D.M. Knipe, P.M. Howley. — 5th ed.— Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. — P. 1253–1304.
29. *Lvov D.K., Samokhvalov E.I., Tsuda F. et al.* Prevalence of hepatitis C virus and distribution of its genotypes in Northern Eurasia // Arch. Virol. — 1996. — V. 141. — P. 1613–1622.
30. *Mizokami M., Ina Y., Ohba T. et al.* Molecular evolutional genotypes of hepatitis C virus and their divergence times // Proceedings of 8-th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Diseases. — Tokyo, 1993. — P. 75.
31. *Mondelli M.U., Silini E.* Clinical significance of hepatitis C virus genotyped // J. Hepatol. — 1999. — V. 31. — Suppl. 1. — P. 65–70.
32. *Pawlotsky J.M.* Diagnostic tests for hepatitis C // J. Hepatol. — 1999. — V. 31. — Suppl. 1. — P. 71–79.
33. *Sherlock S., Duley J.* Заболевания печени и желчных путей: Практ. рук-во. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999. — 864 с.
34. *Thevenot T., Regimbeau C., Ratziu V. et al.* Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C in naпve patients: 1999 update // J. Viral. Hepat. — 2001. — V. 8. — P. 48–62.
35. *Viazov S., Kuzin S., Paladi N. et al.* Hepatitis C virus genotypes in different regions of the Former Soviet Union (Russia, Belarus, Moldova and Uzbekistan) // J. Med. Virol. — 1997. — V. 53. — P. 36–40.
36. *Zhang M., Sun X.D., Mark S.D. et al.* Hepatitis C virus infection. Linxian, China // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 1. — P. 17021.

2.3.9.4. Другие гепатиты: G (см. пар. 1.2.2.5.14), TT см. пар. 1.2.1.3.2), SEN (см. пар. 1.2.1.3.12)

(*Львов Д.К.*)

Гепатит G (HGV — hepatitis G virus) — новый представитель инфекций с парентеральной передачей возбудителя. Вирус HGV-C относится к сем. *Flaviviridae* и примыкает к роду *Hepacivirus* [13, 23]. HGV был обнаружен группой исследователей из Genelabs Technologies в 1997 г. в процессе заражения обезьян-тамаринов плазмой больного ХГС. Возбудитель гепатита G образует классические для сем. *Flaviviridae* вирусные частицы с гликопротеинами, расположенными на наружной оболочке вириона. Однако организация генома HGV имеет существенные отличия от таковой у HCV. Важнейшие из них заключаются в отсутствии гипервариабельной зоны в области E1 и E2. Вероятно, в этой связи разнообразие генотипов HGV значительно ниже. Вторым важным отличием является дефектность корового гена. В связи с этим выдвигается предположение о необходимости вируса-помощника для сборки вириона. Вирус вызывает у людей и шимпанзе хроническую инфекцию. Ряд исследований свидетельствует о преимущественной репликации вируса в лимфоцитах. Установлена передача вируса от матери ребёнку и при сексуальных контактах. HGV-A и HGV-B обнаружены у 6 видов обезьян Нового Света. Вирусы могут передаваться через кровь, но пути трансмиссии в природе неизвестны. Вирусы не связаны с поражением печени. HGV-D изолирован от летучих мышей Старого Света (*Pteropus giganteus*), при этом не установлена связь с генотипом C. Вирус вызывает персистирующую инфекцию без клинических признаков.

Гепатит G встречается (особенно в виде моноинфекции) довольно редко — всего у 3–4% больных острым гепатитом ни A, ни E (у которых исключены острые гепатиты A, B, C, D, E). У 2–9% больных острым гепатитом неясной этиологии в ПЦР выявляли РНК HGV. Коинфекцию (сочетание с гепатитами C и B) регистрируют значительно чаще, чем моноинфекцию [3, 4, 6]. РНК HGV выявляется у 24,5% больных ОГВ, 37% больных ОГС; 9,7% больных ХГВ; 16,7% больных ХГС. Другие авторы определяли РНК HGV у 22–38% больных ХГС и у 17% хроническим гепатитом неясной этиологии, а также у 26,9% ОГС [3, 5].

В настоящее время установлено, что у представителей населения регионов с высоким уровнем распространения гепатитов B и C маркёры гепатита G выявляются значительно чаще, чем с низким. Так, в Москве РНК HGV определяли у 2% доноров крови; в Нижнем Новгороде — у 3,2%; Республике Саха (Якутия) — 8% [5]. Считается, что пути передачи HGV сходны с HBV и HCV [7]. У больных, получавших множественные переливания крови и её препаратов, отмечали очень высокий уровень инфицирования HGV. РНК HGV обнаруживали у 28–32% больных гемофилией [5].

Доказательством возможности парентеральной передачи HGV при использовании шприцев, заражённых кровью, содержащей этот вирус, служат данные о широком распространении гепатита G среди наркоманов, внутривенно вводивших психотропные препараты (у 33–35% из них была выявлена РНК HGV с помощью ОТ-ПЦР). Лица, вводившие наркотики внутривенно, были инфицированы HGV в 3 раза чаще, чем принимающие наркотики *per os* [1]. Данные о возможности развития хронических форм гепатита G противоречивы.

При коинфекции HGV и HCV не выявлено разницы в уровне РНК и активности АЛТ, характере ответа на ИФН-терапию, которая эффективна лишь в 44% случаев. Через 6 мес. после прекращения лечения у 19% больных РНК HGV не обнаруживали, у остальных уровни РНК и активность АЛТ возвращались к исходному уровню [1].

Почти все изолированные в России штаммы HGV относятся к генотипу 2a, распространенному в Америке, Европе, Азии и Восточной Африке. Почти у 10% пациентов с хроническим гепатитом обнаружен GBV. Пока рано говорить о прямой связи патологии печени с этим вирусом. Вопрос нуждается в дальнейшем изучении, равно как и определение возможной его связи с некоторыми системными заболе-

ваниями. Маркёры GBV обнаруживают после трансплантации почек в 22% случаев; у больных талассемией — в 27%; аутоиммунным гепатитом, заболеваниями печени алкогольной этиологии — в 10%; при гепатокарциноме — в 15%; у наркоманов и больных гемофилией — в 18–39%; у больных на гемодиализе — до 22% случаев. Маркёры HGV были найдены у 5,2% больных проказой.

Носительство HGV варьирует от 0,4 до 22%: в Европе — 1,5–4,9%; в США — 0,8–3,9%; во Вьетнаме — 5,7%; в Западной Африке — до 47%. В Южном Китае маркёры HGV найдены в 2% случаев: при заболеваниях печени — в 25%; среди наркоманов — в 75%. Неожиданные результаты получены при обследовании бухарских евреев: положительные сыворотки обнаружены в 10,9% случаев, в то время как к HCV — лишь в 2,2% [16]. В Японии среди HCV-серонегативных доноров РНК HGV обнаружена в 1% случаев, а среди HCV-серопозитивных — в 6,8%. У людей показана вертикальная трансмиссия HGV с эффективностью до 30–60% (что выше, чем при HCV, однако, по другим данным, вирус в сперме не обнаружен). По некоторым данным, HGV может быть причиной возникновения первичной гепатокарциномы, но лишь изредка. Выявлена некоторая связь вируса с лимфомами.

Изучается возможная связь HGV с некоторыми системными заболеваниями. Этот вирус закономерно обнаруживают в лимфоцитах периферической крови, клетках слюнных желёз.

В последнее время для диагностики и эпидемиологических исследований помимо определения РНК в ОТ-ПЦР используют и серологические методы, выявляющие АТ против белка Е2. Эту методику применяют в основном для подтверждения выздоровления больных. При остром гепатите, который связывают с HGV, в первые 1–6 мес. в крови удаётся обнаружить лишь вирусную РНК, а после 5 мес. появляются АТ. Считается, что появление АТ против Е2 свидетельствует о выздоровлении.

В России HGV выделен от клинически здоровых людей, больных острым и хроническим гепатитом. Однако закономерности его распространения среди различных контингентов в разных регионах страны, равно как и его истинное значение в патологии печени и возникновении системных заболеваний (в частности, апластической анемии), нуждаются в уточнении. Не подвергая сомнению существование HGV, пока трудно считать абсолютно доказанной способность этого вируса вызывать самостоятельный тип вирусного гепатита. Ряд фактов свидетельствует против этого. У экспериментально заражённых HGV шимпанзе, несмотря на наличие в сыворотке крови РНК HGV, не было зарегистрировано повышения активности аминотрансфераз и отчётливых гистологических изменений в ткани печени. У половины людей, инфицированных HGV, показатели активности аминотрансфераз оставались в пределах нормы. У доноров крови с нормальной и повышенной активностью АЛТ частота выявления РНК HGV практически не различалась (1,7 и 1,5% соответственно) [1]. Хотя, по другим данным, такие отличия существуют (у 0,8% доноров с нормальной активностью АЛТ и у 3,9% — с повышенной). Всё это говорит о важности и необходимости дальнейшего изучения роли HGV в этиологии острых и хронических вирусных гепатитов.

Вирус TT. Вирусы комплекса TT (от англ. — torquetenovirus) относятся к сем. *Anelloviridae* родам *Alphetorguevirus* (TT-{1.29}), *Betatorquevirus* (TT mini-{1.9}), *Gommatorquevirus* (TT midi-{1.29}), *Deltatorquevirus* (вирус изолирован от тупайи), *Epsilotorquevirus* (вирус изолирован от обезьян тамарингов), *Zetatorquevirus* (вирус изолирован от совиных обезьян), *Etatoquevirus* (вирус изолирован от кошек), *Thetatorquevirus* (вирус изолирован от собак), *Iotatorquevirus* (вирус изолирован от свиней), вирусы изолированы также от морских львов [8, 9, 20].

Вирусы обладают выраженной генетической вариабильностью и имеют глобальное распространение инфекции более 90% человеческой популяции. Установлена передача через кровь. Вирусы находятся в плазме, слюне, фекалиях, что даёт возможность их распространения аэрозольным и другими путями, включая половой и от матери ребёнку [12]. Предполагается связь с патологией печени, респираторного тракта,

гематологическими и онкологическими заболеваниями [13].

В 1997 г. сообщено о выделении нового ДНК-содержащего вируса TT, подобного по размеру и организации генома парвовирусам [18].

Вирусом удалось заразить мышей [2] и обнаружить его у широкого круга позвоночных [21]. С помощью ПЦР показано наличие до 47% специфических TT-последовательностей в печени пациентов с острыми и хроническими гепатитами неустановленной этиологии [10, 14, 25, 28]. Причём ДНК обнаруживают в печени в более высоких титрах, чем в сыворотке крови. Однако в Германии не удалось выявить такой связи с заболеваниями печени, несмотря на широкое распространение вируса TT. Положительные находки обнаружены у 15–17% у детей и взрослых с острым и хроническим гепатитом и респираторным синдромом [17, 19] неустановленной этиологии. Вирус передаётся при гемотрансфузии [24]. Другие пути заражения пока не доказаны. У населения Европы в последние годы установлена большая частота (до 94%) обнаружения TT-вируса, так что пока рано говорить о гепатотропизме этого возбудителя и его истинной роли при острых и хронических гепатитах [11, 27]. Описаны различные генотипы этого вируса [26].

Вирус SEN. В 1999 г. D. Peri, сотрудником итальянской фирмы Dia Sorin, описан новый ДНК-содержащий вирус (сем. *Circoviridae*, род не идентифицирован), обнаруженный в сыворотке крови больного СПИДом в период подъёма сывороточных аминотрансфераз. Вирус назвали по инициалам этого больного. Вирус (CyCV1-PK 5006) относится к сводной группе вирусов, выделенных от человека и шимпанзе, с высокой степенью дивергенции генома. Среди групп высокого риска заражения парентеральными гепатитами ДНК вируса SEN обнаружена в 21,5% случаев, а в группах низкого риска — в 0,9%. Среди больных ХГВ и ХГС, а также неизвестной этиологии частота выявления ДНК вируса SEN составила 21, 11 и 68% соответственно [28]. Международный патент на открытие вируса SEN получен в 2000 г. D. Primi и соавт. [22].

Описано не менее 8 генотипов этого вируса (SEN-{A.H}), ДНК которых отличаются друг от друга на 40–60% [25]. Варианты D и H наиболее часто определяют у больных посттрансфузионным гепатитом с неустановленной этиологией. Частота выявления ДНК вируса SEN в США достигает 18%, в Японии — 10%, на Тайване — 15%. Частота находок в 2–3 раза выше в группах высокого риска заражения парентеральными гепатитами [10, 15]. Установлена передача вируса от матери новорождённому ребёнку. Большинство исследователей считают, что накопленные данные пока не позволяют утверждать о способности вируса вызывать гепатит. Сведения о повышенном выявлении маркёров SEN-H и SEN-D у больных ХГВ и ХГС и у пациентов с первичной гепатоцеллюлярной карциномой, а также у больных гепатитом С, ассоциированным с HCV-2a, определяют серьёзное внимание исследователей к выяснению значимости вируса SEN в патологии печени.

Литература

1. *Быченко Д.В., Чешик С.Г., Малышев И.А.* Диагностика и клиническая оценка HGV-инфекции у больных парентеральными вирусными гепатитами — HBV, HCV и HBV/HCV // Мир вирусных гепатитов. — 2003. — № 1. — С. 9–13.
2. *Исаева Е.Н., Вязов С.О.* Инфицирование мышей вирусом TT // Вопр. вирусол. — 2002. — № 5. — С. 36–38.
3. *Львов Д.К.* Вирусный гепатит G (HGV) // Вопр. вирусол. — 1998. — № 1. — С. 4–6.
4. *Львов Д.К.* Вирусные гепатиты от A до G и далее // Журнал микробиологии. — 1997. — № 1. — С. 70–77.
5. *Новиков Д.В., Пименов В.К., Самохвалов Е.И. и др.* Определение маркёров гепатита G в различных группах риска // Вопр. вирусол. — 2000. — № 6. — С. 20–22.
6. *Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г.* Парентеральные вирусные гепатиты. Эпидемиология, диагностика, профилактика. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 384 с.
7. *Шахгильдян И.В., Ершова О.Н., Михайлов М.И. и др.* Гепатит С в России // В сб.: Матер. X съезда Всерос. научн.-практ. общ-ва эпидемиол., микробиол. и паразитол. — М., 2012. — С. 465–466.
8. *Biaguni P.* Classification of TTV and related viruses (Anelloviruses) // Curr. Top. Microbiol. Immunol. — 2009. — V. 331. — P. 21–23.

9. *Biagini P., Uch R., Belhouchet M. et al.* Circular genomes related tom Anelloviruses identified in human and animal samples using a combined rolling — circle amplification sequence independent single primer amplification approach // J. Gen. Viral. — 2007. — V. 88. — P. 2696–2701.
10. *Dai C.Y., Yum L., Hou C. et al.* Clinical characteristic and distribution of genotypes of TT virus infection in a hepatitis C virus-hyperendemic township of a hepatitis B virus endemic country (Taiwan) // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2002. — V. 17. — № 11. — P. 1192–1197.
11. *Gimenes-Barcons M., Forns X., Ampurdanes S. et al.* Infection with a novel human DNA virus (TTV) has no pathogenic significance in patient with liver disease // J. Hepatol. — 1999. — V. 30. —№ 6. — P. 1028–1034.
12. *Jelcic I., Hotz-Wagenblatt A., Hunziker A. et al.* Isolation of multiple TT virus genotypes from spleen biopsy tissue from a Hodkin's disease patient: Genome reorganization and diversity in the hypervariable region // Virol. — 2004. — V. 76. —№ 14. — P. 7498–7507.
13. *Jones M.S., Kapoor A., Lukashov V.V. et al.* New DNA viruses identified in patients with acute viral infection syndrome // J. Virol. — 2005. — V. 79. — P. 8230–8236.
14. *Kanda T., Yokosuka O., Ikeuchi T. et al.* The role of TT virus infection in acute viral hepatitis // Hepatology. — 1999. — V. 29. —№ 6. — P. 1900–1908.
15. *Kao J.H., Chen W., Chen P.J. et al.* SEN virus infection in patients with chronic hepatitis C: preferential coinfection with hepatitis C genotype 2a and no effect on response to therapy with interferon plus ribavirin // J. Infect. Dis. — 2003. — V. 187. — № 2. — P. 307–310.
16. *Kato T., Mizokami M., Nakano T. et al.* High prevalence of GB virus C / hepatitis G virus infection among the Jewish population in Uzbekistan // Vir. Res. — 1997. — V. 48. — P. 81–87.
17. *Maggi F., Pifferi M., Fornai C. et al.* TT virus in the nasal secretions of children with acute respiratory diseases: relations to viremia and disease severity // J. Virol. — 2003. — V. 77. — № 4. — P. 2418–2425.
18. *Ninomiya M., Nishizava T., Takahashim et al.* Identification and genomic characterization of a novel human Torque teno virus of 3.2 kb // J. Gen. Virol. — 2007. — V. 88. — P. 1939–1944.
19. *Nishizawa T., Okamoto H., Konishi K. et al.* A novel DNA virus (TTV) associates with related transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1997. — V. 241. — P. 92–97.
20. *Okamoto H.* TT viruses in animals // Curr. Top. Microbiol. Immonol. — 2009. — V. 331. — P. 1–20.
21. *Okamoto H., Takahashi M., Nishizawa T. et al.* Genomic characterization of TT viruses (TTVs) in pigs, cats, and dogs and their relatedness with species-specific TTVs in primates and tupaias // J. Gen. Virol. — 2002. — V. 83. — P. 1291–1297.
22. *Primi D., Sottini A.* Identification and characterization of SEN virus a family of novel DNA viruses // Antivir. Ther. — 2000. — № 5. — Suppl. 1. — P. 7.
23. *Stapleton J., Foung S., Muerhoff A.S. et al.* The GB viruses: a review and proposed reclassification of GBV-A, GBV-C (HGV) and GBV-D as pegiviruses // J. Virol. — 2011. — V. 92. — P. 233–246.
24. *Takayama S., Yamazaki S., Matsuo S. et al.* Multiple infection of TT virus (TTV) with different genotypes in Japanese hemophiliacs // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1999. — V. 256. — P. 208–211.
25. *Tanaka Y., Primi D., Wang R.Y. et al.* Genomic and molecular evolutionary analysis of a newly identified infectious agent (SEN virus) and its relationship to the TT virus family // Hepatology. — 2001. — V. 33. — № 5. — P. 1303–1311.
26. *Viazov S., Ross R.S., Niel C. et al.* Sequence variability in the putative coding region of TT virus: evidence for two rather than several major types // Gen. Virol. — 1998. — V. 79. — P. 3095–3089.
27. *Viazov S., Ross R.S., Varenholz C. et al.* Lack of evidence for an association between TTV Infection and severe liver disease // J. Clin. Virol. — 1998. — V. 11. — P. 183–187.
28. *Umemura T., Donahue P., Sottini A. et al.* The incidence of SEN virus infection in transcription-associated hepatitis // Antiviral Therapy. — 2000. — № 5. — Suppl. 1. — P. 11.

2.3.10. Вирусные (арбовирусные) инфекции с трансмиссивной передачей (*Львов Д.К.*)

Арбовирусы — экологическая группа вирусов, передающихся восприимчивыми позвоночными кровососущими членистоногими переносчиками [1, 16]. Арбовирусы начали изучать с 1901 г., когда кубинский энтомолог C. Finlay и сотрудники американской военной миссии на Кубе во главе с W. Reed установили вирусную природу и трансмиссивную передачу комарами *Aedes aegypti* вируса жёлтой лихорадки. Термин *arthropod-borne* (вирусы, передаваемые членистоногими) введён в 1942 г. В 1963 г. Международный подкомитет по номенклатуре вирусов ввел термин *arbovirus*. Известны по крайней мере 500 арбовирусов [16]. Этот список посто-

янно пополняется за счёт изоляции новых вирусов в Северной [17] и Южной [5, 8] Америке, Африке [15], Европе [13, 22, 26], Азии [6, 12]. По крайней мере для 100 из них выявлена способность вызывать заболевания у людей. Миллионные эпидемии лихорадок денге, О'Ньонгньонг, десятки и сотни тысяч больных жёлтой лихорадкой, венесуэльским, восточным, западным энцефалитами лошадей, японским, клещевым, Росио, Сент-Луис, калифорнийским, долины Муррея энцефалитами — вот далеко не полный перечень весьма опасных для человека арбовирусных инфекций.

Борьба, а часто и этиологическая расшифровка вспышек арбовирусных инфекций затрудняется огромным антигенным разнообразием возбудителей, массовостью эпидемических вспышек с охватом в короткий срок значительных групп населения, одновременной циркуляцией различных вирусов и необходимостью в связи с этим лабораторного подтверждения диагноза, отсутствием специфических средств лечения, а нередко и профилактики. Глобальное распространение арбовирусных инфекций объясняет большую заинтересованность ВОЗ, работников науки и практического здравоохранения стран всех континентов к этой проблеме, имеющей не только медицинское значение. Опустошительные, наносящие серьёзный экономический ущерб эпизоотии среди сельскохозяйственных животных определяют большое ветеринарное значение арбовирусов. Это относится и к болезням диких животных, что объясняет интерес организаций охраны природы.

В последние годы установлены факты проникновения активных переносчиков ряда арбовирусных инфекций из мест их обычного обитания в новые районы [7]. *Основные переносчики* жёлтой лихорадки, лихорадок денге, чикунгунья и других значимых инфекций комары *Aedes aegypti* распространены в странах с экваториальным, субэкваториальным и тропическим климатом. Но описаны случаи их интродукции в районы с субтропическим и умеренным климатом, где они были прежде истреблены после Второй мировой войны [9]. Описан занос комаров на кораблях, в частности из Флориды, США, в Нидерланды [24]. Этот путь заноса подтверждён генетическим анализом комаров [3]. Выявленная активность вируса денге на юго-востоке США в последние годы [4] создаёт опасность интродукции в Европу не только комаров, но и вируса с формированием в летние месяцы вспышек заболевания [21]. Другой активный переносчик вируса лихорадки чикунгунья и ряда других опасных арбовирусных болезней — комары *Aedes albopictus*, широко распространённые в странах Юго-Восточной Азии и Океании [11]. Этот вид комаров интродуцирован в США в 1985 г. и широко распространился в юго-восточных штатах и в Северной, а затем и в Южной Мексике [19, 23], Гватемале, Белизе [20]. Этот вид комаров уже включился в циркуляцию ряда арбовирусов Нового Света, в частности группы КаЭ в США и лихорадки денге в Мексике.

Ещё одна проблема — нарастающая резистентность основных переносчиков комаров *Ae. aegypti* [18, 25] и *Ae. albopictus* [14] к инсектицидам, что ограничивает возможности профилактики и борьбы с переносимыми ими инфекциями.

Циркуляция различных экологических групп арбовирусов имеет выраженную приуроченность к разным климатическим поясам [2].

Арбовирусы, как это вытекает из их определения, объединяются по ряду экологических признаков. Одна из важнейших особенностей арбовирусов — их способность размножаться в членистоногих-переносчиках при относительно низких температурах внешней среды. Но если температура опускается ниже порогового значения, то репродукция вируса в переносчике прекращается.

Длительность инкубационного периода в членистоногих, в течение которого вирус должен, пройдя через перитрофическую мембрану, размножиться в эпителии кишечника, проникнуть через его стенку в полость тела, размножится там и накопиться в слюнном аппарате переносчика, зависит от суммы температур выше порогового минимума.

Значения этих двух важнейших параметров для разных арбовирусов могут несколько отличаться, но, насколько можно судить по опубликованным данным, нижний порог для боль-

шинства арбовирусов не выходит за пределы 20 ± 5 °С, а сумма температур выше пороговых (15 °С) лежит, видимо, в пределах 65–125 °С. И если температурные условия хотя бы на протяжении жизни заражающей фазы метаморфоза переносчика не соответствуют указанным, то в данной местности невозможно возникновение очагов арбовирусов.

Всё это прежде всего относится к экологической группе вирусов, передаваемых комарами. Нетрудно подсчитать, что в этой группе вирусов при длительности жизни в природных условиях комаров около 1,0–1,5 мес. ареал передающихся комарами вирусов должен лежать обычно в пределах изотермы 20 °С для наиболее жаркого месяца (возможно, 18 °С). Это соответствует южной части умеренного климатического пояса.

В экологической группе вирусов, передаваемых иксодовыми клещами, картина по ряду причин принципиально меняется. Заражение переносчика может происходить в фазе личинки, нимфы и имаго. Существует трансфазовая и трансовариальная передача вируса. Вирус способен перезимовывать в различных диапазирующих фазах метаморфоза переносчика. Все эти обстоятельства определяют возможность расширения ареала вируса до границ ареала переносчика. На протяжении цикла метаморфоза (3–4 года в умеренном климате для трёххозяинных клещей) необходимая для накопления вируса сумма эффективных температур будет обеспечена.

Ареал многих арбовирусов ограничивается местностью, где выражены сезоны, во время которых прерываются основные пути циркуляции. В умеренном и субтропических поясах это низкий период зимних температур. Условия переживания вирусов в зимнем периоде постепенно улучшаются по мере продвижения от умеренного пояса к субтропикам и тропикам. И наконец, в пределах тропического пояса появляются температурные условия для круглогодичной циркуляции вирусов. По-видимому, это соответствует примерно среднемесячной изотерме 16 °С для наиболее холодного месяца.

По мере дальнейшего продвижения к субэкваториальному и экваториальному климатическим поясам продолжают улучшаться температурные условия для круглогодичной циркуляции вирусов. И в субэкваториальном и экваториальном поясах эти условия становятся оптимальными (суточные температуры постоянно высоки, сезонные амплитуды температуры не превышают суточных). Однако в тропическом и субэкваториальном поясах циркуляция ряда вирусов может затрудняться или прекращаться во время сухого сезона. Это происходит в результате депрессии популяции основных видов комаров-переносчиков. И лишь в условиях экваториального пояса абиотические факторы не препятствуют круглогодичной активной циркуляции арбовирусов.

Попытаемся представить себе основные схемы циркуляции внутри отдельных климатических поясов, а также пути обмена вирусами между территориями разных поясов.

Экваториальный пояс. На протяжении круглого года имеются оптимальные условия для циркуляции вирусов при участии комаров (постоянно высокие температуры, отсутствие сухого периода). Основной круг циркуляции: позвоночные (млекопитающие, птицы)—комары. Число вирусов этой группы в силу исключительно благоприятных обстоятельств должно быть наибольшим в сравнении с другими поясами. Существует группа вирусов, природные очаги которых распространены преимущественно только в этом поясе, например вирусы Зика, Нтайя, Бвамба в Африке. Возможны коллатеральные пути циркуляции некоторых вирусов с участием иксодовых клещей (большей частью однохозяинных в этом поясе) и, может быть, аргасовых и гамазовых. Возможен занос вирусов с прилетевшими на зимовку птицами из субтропического и умеренного поясов.

Субэкваториальный пояс. Температурные условия оптимальны на протяжении всего года. Имеется в разной степени выраженный сухой период, во время которого наступают сезонные депрессии популяции большинства видов комаров. Именно поэтому, вероятно, часть «экваториальных» вирусов не укореняется в субэкваториальном поясе. Эти вирусы не обладают достаточной экологической пластичностью для переживания в неблагоприятный период. Вмес-

те с тем большая часть вирусов адаптировалась к этим условиям, и общее число арбовирусов, передаваемых комарами, здесь почти так же велико, как и в экваториальном поясе. Схема циркуляции вирусов в течение дождевого сезона та же, что и в экваториальном поясе. В сухом сезоне наблюдается пик численности некоторых видов комаров. При адаптации вирусов также и к этим видам обеспечивается активная, круглогодичная циркуляция. Во время сухого сезона могут включаться дополнительные механизмы в виде участия иксодовых клещей и, возможно, аргасовых и гамазовых. Появляются типично «клещевые» вирусы — например, ККГЛ—Конго, Тогото, Вад-Медани и др. Адаптация вирусов к иксодовым клещам по указанным выше причинам облегчает сохранение вида в сухом периоде. Основная группа передаваемых комарами вирусов является общей для экваториального и субэкваториального поясов, например вирусы лихорадок чикунгунья, жёлтой, леса Семлики, Рифт-Валли и др. в Африке. Большая часть из них при определённых обстоятельствах проникает в другие климатические пояса. Возможно проникновение в пограничные части тропиков, изредка в субтропики, но не в умеренную зону. Здесь сказывается ограничивающее влияние температурного фактора. Обмен вирусами между экваториальными и субэкваториальными поясами происходит при миграциях млекопитающих и птиц.

Тропический пояс. В пределах пояса условия принципиально меняются за счёт «зимнего» сезона, во время которого температуры опускаются ниже пороговых значений. Это сказывается на резком сокращении числа передаваемых комарами вирусов. В этих условиях могли сохраниться только вирусы, способные тем или иным способом перезимовывать или регулярно заноситься извне. Достаточно высокие летние температуры на протяжении длинного тёплого периода обеспечивают активную ежегодную циркуляцию адаптированных вирусов. Следует отметить, что многие из них экологически тесно связаны с птицами (вирусы ВЭЛ, ЗЭЛ, Сент-Луис, ЯЭ, Синдбис, ЗН).

В летний период в тропиках основная схема циркуляции вирусов также включает участие позвоночных (млекопитающие, птицы) и комаров. Однако всё большее количество вирусов, вероятно, адаптируется к иксодовым клещам (двух- и трёххозяинные). В циркуляции вирусов, возможно, принимают участие аргасовые и гамазовые клещи, особенно в холодный период.

Субтропический пояс. За счёт увеличения неблагоприятного зимнего периода число арбовирусов, передаваемых комарами, продолжает сокращаться. Условия циркуляции в летний период принципиально не отличаются от тропиков. Но ещё больше, чем в тропиках, затруднено сохранение вируса в зимний период. Вирусы могут перезимовывать в диапазирующих имаго некоторых родов комаров (родов *Culex*, *Anopheles*, *Culiseta*). Принципиальная возможность такого пути показана, например, на модели *C. tarsalis* и вируса ЗЭЛ. В условиях короткого зимнего периода в тропиках и прилегающих частях субтропиков этот путь представляется вполне вероятным.

Другим возможным вариантом является консервация вирусов в находящихся в состоянии анапаузы летучих мышах. Такая возможность также доказана в эксперименте. Необходимо также учитывать вариант трансовариальной передачи арбовирусов летучими мышами и тесные трофические связи этих млекопитающих с комарами. Этот путь вполне вероятен.

В эксперименте доказана способность вируса сохраняться в зимний период в пресмыкающихся с последующей передачей трансмиссивным путём комарами позвоночным. Вряд ли этот путь является обычным.

Чрезвычайно интересные данные недавно получены в штате Нью-Джерси, США (граница субтропиков и умеренного пояса). При обследовании в зимние месяцы большого числа позвоночных из крови и мозга выделено значительное число штаммов вирусов ЗЭЛ и ВЭЛ. Объяснения этим фактам пока не найдено. Речь, видимо, идёт о хронической инфекции. Как нам кажется, хроническая инфекция может иметь серьёзное значение в поддержании очагов в неблагоприятные периоды. Сейчас накопилось большое количество фактического материала, свидетельствующего в пользу этого предположения.

Вероятно, в субтропиках возрастает роль клещей сем. *Argasidae* и *Ixodidae* в сохранении вируса в зимний период.

Умеренный пояс. Период с благоприятными для арбовирусов температурами очень короткий. Передаваемые комарами арбовирусы могут встречаться в районах, пограничных с субтропиками, причём и здесь условия для активной циркуляции вирусов возникают далеко не каждый летний сезон. Продолжительный и суровый зимний период чрезвычайно затрудняет срабатывание механизмов перезимовывания. Для умеренного пояса характерны «клещевые» вирусы, основные переносчики которых трёххозяинные клещи подсем. *Ixodinae*. Из них по крайней мере ВКЭ распространён в границах ареала переносчика. О причинах этого явления мы говорили выше. Летом в очагах функционирует типичная трёхчленная система: позвоночные (млекопитающие, птицы)—вирус—клещи. Зимой вирус сохраняется в иксодовых клещах.

Далее всего на север умеренной зоны проникают клещи *Ixodes* (*Ceratixodes*) *uriae*, относящиеся к тому же подсем. *Ixodinae*. В случае адаптации к клещам этого вида, паразитирующим на колониальных птицах (бакланах, серебристых чайках, моёвках, кайрах, гагарах, пингвинах), эти арбовирусы значительно расширяют свой ареал [2].

В полной мере данная проблема актуальна и для нашей страны с её огромным ландшафтным разнообразием, активным освоением необъятных территорий и другими процессами антропогенного влияния на экосистемы. Миграционные русла птиц, гнездящихся на обширных пространствах Северной Евразии, а зимующих в странах субтропическо-тропического и субэкваториально-экваториального климата в Африке, Азии, Америке, Австралии и Океании, определяют возможность заноса ряда вирусов с мест зимовок с дальнейшим формированием сезонных или стойких природных очагов (см. пар. 1.1.3). На территории России и сопредельных стран выделено более 50 арбовирусов, относящихся к сем. *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Reoviridae*, *Rhabdoviridae*, *Picornaviridae*, *Orthomyxoviridae*, причём 50% из них оказались новыми для науки. Описаны вызываемые ими новые нозологические формы: карельская, Карши, долины Сырдарьи, иссык-кульская лихорадки и др. Для некоторых арбовирусов патогенность для человека не выявлена, что отнюдь не означает отсутствия их потенциальной опасности. В отдельных случаях эпидемиологическое благополучие населения объясняется экологической разобщённостью возбудителя и восприимчивого хозяина, а иногда и недостатками диагностики. Всё это определяет необходимость дальнейшего систематического исследования территории страны в отношении очагов арбовирусов и других вирусов с природной очаговостью, а также осуществления постоянного эколого-вирусологического надзора за состоянием выявленных и обнаружения новых природных очагов [1, 2].

Литература

1. *Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Е.* Арбовирусы и арбовирусные инфекции. — М.: Медицина, 1989. — 335 с.
2. *Львов Д.К., Лебедев А.Д.* Экология арбовирусов. — М.: Медицина, 1974. — 184 с.
3. *Brown J.E., Scholte E.J., Dik M. et al.* Aedes aegypti mosquitoes imported into the Netherlands, 2010 // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 12. — P. 2335–2337.
4. *CDC.* Locally acquired dengue — Key West, Florida, 2009–2010 // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. — 2010. — V. 59. — P. 577–581.
5. *Cook S., Moureau G., Harbach R. et al.* Isolation of a new strain of the Flavivirus cell fusing agent virus in a natural mosquito population from Puerto Rico // J. Gen. Virol. — 2006. — V. 87. — P. 735–748.
6. *Crabtree M.B., Nga P. T., Miller B.R. et al.* Isolation and characterization of a new mosquito Flavivirus, Quang Binn virus from Vietnam // Arch. Virol. — 2009. — V. 154. — P. 857–860.
7. *Cutler S.J., Fooks A.R., Vander Poel W.H.M.* Public Health threat of new reemerging and neglected zoonoses in the industrialized world // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 1. — P. 1–7.
8. *Diniz J.A., Nunes M.R. Travassos de Rosa A.P. et al.* Characterization of two new Rhabdoviruses isolated from midges (Culicoides spp.) in the Brazilian Amazon: proposed members of a new genus, Bracorhabdovirus // Arch. Virol. — 2006. — V. 151. — P. 2519–2527.
9. *Enserink M.* Yellow fever mosquitoes shows up in northern Europe // Science. — 2010. — V. 329. — P. 836.

10. *Forshey B.M., Guevara C., Laguna-Torres V. A. et al.* Arboviral etiologies of acute febrile illnesses in western South America, 2000–2007 // PLoS Negl. Trop. Dis. — 2010. — V. 4. — P. 787.
11. *Gratz N.G.* Critical review of the vector status of Aedes albopictus // Med. Vet. Entomol. — 2004. — V. 18. — P. 215–227.
12. *Hoshino K., Isawa H., Tsuda Y. et al.* Isolation and characterization of a new insect Flavivirus from Aedes albopictus and Aedes flavopictus mosquitoes in Japan // Virology. — 2009. — V. 15. — P. 119–129.
13. *Huhtamo E., Putkuri N., Kurkela S. et al.* Characterization of a novel Flavivirus from mosquitoes in northern Europe that is related to mosquito — borne Flaviviruses of the tropics // J. Virol. — 2009. — V. 83. — P. 9532–9540.
14. *Jirakanjanakit N., Rongnoparut P. , Saengtharatip S. et al.* Insecticide susceptible / resistence status in Aedes (Stegomyia) aegypti and Aedes (Stepomyia) albopictus (Diptera: Culicidae) in Thailand 2003–2005 // J. Econ. Entomol. — 2007. — V. 100. — P. 545–550.
15. *Junglen S., Kopp A., Kurth A. et al.* A new Flavivirus and a new vector: characterization of a novel Flavivirus isolated from Uranotaenia mosquitoes from a tropical rain forest // J. Virol. 2009. — V. 83. — P. 4462–4468.
16. *Karabatsos N.* International Catalogue of Arboviruses. — 3rd ed. — San Antonio, Texas: Am. Soc. Trop. Med. Hyg, 1985. — 1147 p.
17. *Kim D., Guzman H., Bueno R.J. et al.* Characterization of Culex Flavivirus (Flaviviridae) strain isolated from mosquitoes in the United States and Trinidad // Virology. — 2009. — V. 30. — P. 154–159.
18. *Konan L.Y., Coulibaly I.Z., Kone B.A. et al.* Aedes aegypty susceptibility to insecticide from Abidjan City, Cote D'Ivoire // Vector Borne Zoonotic. Dis. — 2012. — V. 12. — № 4. — P. 325–329.
19. *Moore C.G.* Aedes albopictus in the United States. Current status and prospects for further spread // J. Amer. Mosq. Control. Assoc. — 1999. — V. 15. — P. 221–227.
20. *Ortega-Morales A.I., Mis-Avila P., Dominguez-Galera M. et al.* First record of Stegomyia albopicta (Aedes albopictus) in Belize // Southwest Entomologist. — 2010. — V. 35. — P. 197–198.
21. *Reiter P.* Yellow fever and dengue: a threat to Europe // Europ. Surveill. — 2010. — V. 15. — P. 195–199.
22. *Roiz D., Vazquez A., Seco M. et al.* Detection of novel insect Flavivirus sequences integrated in Aedes albopictus (Diptera: Culicidae) in Northern Italy // Virol. J. — 2009. — V. 5. — P. 93.
23. *Salomon J., Lugo-Moguel G.V., Tinal-Gordillo V.R. et al.* Aedes albopictus mosquitoes, Yucatan Peninsula, Mexico // Emerg. Infect. Dis. — 1012. — V. 18. — № 3. — P. 525–527.
24. *Sholte E., Den Hartog W., Dik M. et al.* Introduction and control of three invasive mosquito species in the Netherlands, July — October 2010 // Europ. Surveill. — 2010. — V. 15. — P. 10–13.
25. *Sornpeng W., Pimsamam S., Akksilp S.* Resistance to Temephos of Aedes aegypti Linnaeus larvae (Diptera: Culicidae) // J. Health Sci. — 2009. — V. 18. — P. 650–654.
26. *Vazquez A., Sanchez-Seco M.P., Palacios G. et al.* Novel Flaviviruses detected in different species of mosquitoes in Spain // Vector Borne Zoonotic. Dis. — 1012. — V. 12. — № 3. — P. 223–229.

2.3.10.1. Арбовирусные инфекции, передаваемые комарами (*Львов Д.К.*)

От комаров изолировано около 56% всех арбовирусов, из них 47% от комаров рода *Culex*; 38% — *Aedes*; 19% — *Anopheles*; 8% — *Coquillettidia*; по 3–6% — *Sabethes*, *Psorophora*, *Haemagogus*, *Culiseta*, *Eretmapodites*, *Trichoprosopon*, *Wyeomyia*; единичные вирусы — *Limatus*, *Phoniomyia*, *Aedomyia*. Заражённость комаров колеблется в ощутимых пределах: 0,001–0,5%. Восприимчивость отдельных видов комаров определяется нижним порогом концентрации вирусов в крови позвоночного, необходимым для заражения около 50% переносчиков, числом заразившихся переносчиков, количеством переносчиков, способных передавать вирус через укус.

2.3.10.1.1. Тогавирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.13)

2.3.10.1.1.1. Венесуэльский энцефалит лошадей (*Львов Д.К.*)

Вирус венесуэльского энцефалита лошадей — ВВНЭЛ (VEEV — Venezuelan equine encephalitis virus) — впервые выделен V. Kubes и F. Rios в 1938 г. от лошадей в период эпизоотии в Венесуэле. Ареал инфекции охватывает Венесуэлу, Колумбию, Перу, Бразилию, Аргентину, Эквадор, Суринам, Гватемалу, Гондурас, Никарагуа, Коста-Рику, Мексику и штат Флорида США [1]. Существуют эпидемическая и энзоотическая формы, вызываемые разными вирусами.

Серокомплекс ВВНЭЛ включает 7 вирусов, из них Мукамбо, Тонате и Эверглейдс могут

вызывать лихорадочные заболевания у людей, но только ВВНЭЛ одновременно обладает эпизоотической и эпидемической потенцией.

ВВНЭЛ включает шесть вариантов. Для людей наиболее опасен серотип 1AB, связанный, так же как и 1C, с обширными, протекающими с высокой летальностью (20–80%) эпизоотиями среди лошадей. Энзоотические варианты 1-{D..F} обладают сниженной вирулентностью, вызывают в межэпидемический период спорадическую заболеваемость, циркулируют в экваториальных тропических лесах и долинах. Переносчики — комары родов *Culex*, *Anopheles*, *Coquillettidia*, *Aedes*, *Psorophora*. Но в основном энзоотические штаммы связаны с циркуляцией между комарами подрода *Culex* (*Melanoconion*) и дикими грызунами [2, 11, 14]. Грызуны пяти родов (*Didelphis*, *Oryzomys*, *Proechimys*, *Sigmodon*, *Zygodontomys*) чувствительны к заражению и имеют виремию на достаточном уровне для заражения комаров и при этом остаются живыми [4–6]. Важным резервуаром вируса являются хохлатые капуцины (*Cebus paella*), во Флориде — еноты (*Procyon lotor*) в лесах, а на плантациях в болотистой местности — грызуны. Вирус выделяли от голубей и цыплят. Во время эпизоотий лошади — основной позвоночный хозяин-амплификатор [7]. В эпизоотию вовлекаются десятки тысяч лошадей [1]. Домашние кролики, козы, собаки, овцы также могут инфицироваться и погибать, тогда как у естественных хозяев энзоотических вариантов наблюдается виремия без клинических признаков болезни. Виремия, достаточная для заражения переносчиков, обнаружена у некоторых видов птиц, летучих мышей (наблюдается длительная виремия), грызунов, главным образом, сем. *Echimyidae* и *Muridae* [5]. Природные очаги располагаются на низменных территориях, занятых дождевыми лесами. Отдельные случаи заболевания зарегистрированы в посёлках на высоте до 900 м над уровнем моря.

У человека инкубационный период продолжается 1–4 сут. Начало внезапное, с ознобом, лихорадкой, тошнотой, рвотой, диареей, головной болью, болью в горле, мышцах, чаще в поясничной области. Неврологическая симптоматика включает явления менингита и энцефалита (у 1% взрослых и у 4% детей). Нередко возникает двухволновое течение. В летальных случаях выявляется диффузный отёк мозга, ЖКТ, лёгких, летальность 0,5% [7, 13]. Большинство больных выздоравливают через неделю без осложнений, но с длительной астенией [5]. Заражение может происходить аэрозольным путём.

Часты случаи лабораторного заражения, описано свыше 150 таких случаев. Вирус отнесён к числу кандидатов для использования в качестве бактериологического оружия в связи с его способностью легко передаваться аэрозольным путём в низких дозах [3].

Для профилактики заболевания у лошадей используется живая вакцина. После 20-летнего отсутствия эпизоотий и эпидемий недавние вспышки в Южной Америке (Венесуэла, Колумбия) и Мексике (1993–1996) свидетельствуют о сохранении роли ВВНЭЛ в качестве возвращающегося вируса, вызывающего серьёзные эпидемические ситуации [8–10]. Существующие экспериментальные вакцины для армии США (живая аттенуированная TC-83) и её отечественный аналог на основе штамма 15 [Е.П. Лукин, личное сообщение], а также инактивированная V84 эффективны, но вызывают побочные реакции [1].

Литература

1. *Анищенко М., Алексеев В.В., Липницкий А.В.* Современное состояние проблемы венесуэльского энцефалита лошадей // Вопр. вирусол. — 2006. — № 6. — С. 10–13.
2. *Brault A.C., Powers A.M., Ortiz D. et al.* Venezuelan equine encephalitis emergence: enhanced vector infection from a single amino acid substitution in the envelope glycoprotein // Proc. Natl. Ac. Sci. USA. — 2004. — V. 101. — P. 11344–11349.
3. *Bronza M.S., Huycke M.M., Machado L.J. et al.* Viral agents as biological weapons and agents of bioterrorism // Amer. J. Med. Sci. — 2002. — V. 323. — P. 316–325.
4. *Carrara A.S., Coffey L.L., Aguilar P.V. et al.* Venezuelan equine encephalitis virus infection in cotton rats // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — P. 1158–1165.
5. *Carrara A.S., Gonzales M., Ferro C. et al.* Venezuelan Equine Encephalitis virus infection of spini rats //

Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 5. — P. 663–669.
6. *Deardorff E.R., Forrester N.L., Travassos da Rosa A.P. et al.* Experimental infection of potential reservoir hosts with Venezuelan Equine Encephalitis virus Mexico // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 4. — P. 519–525.
7. *De la Monte S.M., Castro F., Bonilla N.J. et al.* The systemic pathology of Venezuelan equine encephalitis virus infection in human // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1985. — V. 34. — P. 194–202.
8. *Estrada-Franco J.G., Navarro-Lopez R., Freier J.E. et al.* Venezuelan Equine Encephalitis virus. Southern Mexico // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — V. 10. — № 12. — P. 2113–2121.
9. *Gonzales-Salazar D., Estrada-Franca J.G., Carraro A. S.* Equine amplification and virulence of subtype 1E Venezuelan Equine Encephalitis viruses isolated during the 1993 and 1996 Mexican epizootics // Emerg. Infect. Dis. — 2003. — V. 9. — № 2. — P. 161–168.
10. *Navarro J.C., Medina G., Vasquez C. et al.* Postepizootic persistence of Venezuelan Equine Encephalitis virus, Venezuela // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 12. — P. 1907–1914.
11. *Smith D.R., Carrara A.S., Aguilar P.V. et al.* Evaluation of methods to asses transmission potential of Venezuelan equine encephalitis virus by mosquitoes and estimation of mosquito saliva titers // Amer. J. Trop. Med. Hgg. — 2005. — V. 73. — P. 133–139.
12. *Turrell M.J., O'Gninn M.L., Navarro R. et al.* Vector competence of Mexican and Honduran mosquitoes (Diptera: Culicidae) for enzootic (IE) and epizootic (IC) strains of Venezuelan equine encephalomyelitis virus // J. Med. Entomol. — 2003. — V. 40. — P. 305–310.
13. *Vilcarromero S., Laguna-Torres V.A., Fernandez C. et al.* Venezuelan equine encephalitis and upper gastrointestinal bleeding in child // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 2. — P. 323–325.
14. *Weaver S.C., Ferro C., Barrera R. et al.* Venezuelan equine encephalitis // Annu. Rev. Entomol. — 2004. — V. 49. — P. 141–144.

2.3.10.1.1.2. Восточный энцефалит лошадей (*Львов Д.К.*)

Вирус восточного энцефалита лошадей — ВВЭЛ (EEEV — Eastern equine encephalitis virus) — был впервые выделен в 1933 г. C. Ten Broeck и соавт. от лошади во время эпизоотии, охватившей штаты Вирджиния, Мэриленд, Делавэр в США. Такие эпизоотии возникают в США почти ежегодно главным образом вдоль побережья Атлантического океана и Мексиканского зал. в штатах Массачусетс, Нью-Джерси, Миссисипи, Алабама, Джорджия, Мичиган, Арканзас, Нью-Гэмпшир, Висконсин, Луизиана, Техас. Помимо США, заболевания известны в Канаде, Мексике, о-вах Карибского бассейна, в Центральной Америке, Колумбии, Бразилии, Аргентине [7]. Среди лошадей, а также фазанов на фермах наблюдается летальность до 50%. Из 20 лошадей по крайней мере у одной развивается виремия, достаточная для заражения комаров *Culiseta melanura* [1]. Следовательно, лошади во время эпизоотии выступают в качестве амплификаторов вирусной инфекции. Эпизоотии выявлены среди журавлей *Grus americana*. Летом в природных очагах в низменной болотистой местности в циркуляции вируса участвуют птицы — воробьиные и водно-околоводного экологического комплекса. Накоплен значительный фактический материал, свидетельствующий о весеннем заносе вируса перелётными птицами с мест зимовок и в обратном направлении. У грызунов установлена персистирующая инфекция в зимний период и латентная инфекция у летучих мышей, змей, черепах [2, 6].

При заражении людей соотношение клинических и инаппарантных форм 1:8–1:50 [9].

Начало острое с лихорадкой, тошнотой, рвотой, головной болью, желудочно-кишечными расстройствами, нейтрофильным плейоцитозом в СМЖ. Затем развиваются поражения ЦНС: спутанность сознания, судороги, кома, параличи. Летальность 70–75%. В 35% случаев наблюдаются остаточные явления: параличи, расстройства психики, радиографически диагностируются поражения в базальных ганглиях, таламусе, мозжечке [10]. Острый период продолжается 7–10 сут. Сезонность — конец лета и начало осени. Болеет в основном сельское население. В природных очагах переносчиками служат комары *Culiseta melanura*, редко нападающие на людей и лошадей [5]. Основными эпидемически значимыми переносчиками считаются *Aedes sollicitans*, *Ae. vexans*, а на побережье Мексиканского залива в Центральной Америке — *Ae. tritaeniorhynchus*, *Psorophora confinnis*, в Южной Америке — комплекс *Culex* (*Melanoconion*) [3, 4, 11]. Выделение вируса от личинок *Culiseta melanura* в штате Массачусетс

говорит в пользу возможности трансовариальной передачи вируса. Имеются убитые вакцины для иммунизации лошадей, фазанов, а также работников лабораторий, среди которых известны по крайней мере два случая лабораторного заражения [3]. Имеются генетические различия у штаммов, выделенных в Южной Америке [8, 12].

Литература

1. *Armstrong P.M., Andreadis T.G.* Eastern equine encephalitis virus in mosquitoes and their role as bridge vectors // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 12. — P. 1869–1874.
2. *Arrigo N.C., Adams A.P., Watts D.M. et al.* Cotton rats and house sparrows as hosts for North and South American strains of Eastern equine encephalitis virus // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 8. — P. 1373–1380.
3. *Arrigo N.C., Adams A.P., Wlaver S.C.* Evolutionary patterns of Eastern equine encephalitis virus in North Versus South America suggest ecological differences and taxonomic revision // J. Virol. — 2010. — V. 84. — P. 1014–1025.
4. *Arrigo N.C., Watts D.M., Frolov I. et al.* Experimental infection of Aedes sollicitans and Aedes taeniorhynchus with two chimeric Sindbis / Eastern equine encephalitis virus vaccine candidates // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 2008. — V. 78. — P. 93–97.
5. *Chamberlain R.W.* Epidemiology of arthropod-borne Togaviruses: the role of arthropods as hosts and vectors and of vertebrate hosts in natural transmission // In: Togaviruses: biology, structure, replication / Ed. W. Schlesinger. — New York; London: Academic Press, Hancourt Brace Jovanovich Publ., 1980. — P. 175–227.
6. *Cupp E.W., Zhang D., Yue X. et al.* Identification of reptilian and amphibian blood meals from mosquitoes in on Eastern equine encephalomyelitis virus focus in central Alabama // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 2004. — V. 71. — P. 272–276.
7. *Karabatsos N.* International Catalogue of Arboviruses including certain other viruses of vertebrates. — Amer. Soc. Trop. Med. Hyg., 1985. — 1146 p.
8. *Kondig J.P., Turrel M.J., Lee J.S. et al.* Genetic analysis of South American Eastern equine encephalomyelitis viruses isolated from mosquitoes collected in the Amazon basin region of Peru // Amer. J. Trop. Mede. Hyg. — 2007. — V. 76. — P. 408–416.
9. *Paul E., Gibbs J., Tsai T.F.* Eastern encephalitis // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 11–24.
10. *Silverman M.A., Misasi J., Smole et al.* Eastern equine encephalitis in children, Massachusetts and New Hampshire. USA. 1970–2010 // Emerg. Infect. Dis. — 2013. —V. 19 — № 2. — P. 194–201.
11. Turrell M.J., O'Guinn M.L., Dohm D. et al. Susceptibility of peruvian mosquitoes to Eastern equine encephalitis virus // J. Med. Entomol. — 2008. — V. 45. — P. 720–725.
12. *Young D.S., Kramer L.D., Maffei J.G. et al.* Molecular epidemilogy of Eastern equine encephalitis virus, New York // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 3. — P. 454–460.

2.3.10.1.1.3. Западный энцефалит лошадей (*Львов Д.К.*)

Вирус западного энцефалита лошадей — ВЗЭЛ (WEEV — Western equine encephalitis virus) — впервые был выделен Mayer и соавт. в 1930 г. от ребёнка, погибшего во время эпизоотии лошадей. Эпизоотии среди лошадей, протекающие с 90% летальностью, в США известны более 120 лет. Эпизоотии и заболеваемость среди людей установлены также в Канаде к югу от 53° с.ш., в Аргентине, Уругвае, Бразилии, а природные очаги обнаружены в Мексике, Гайане, на Кубе. В США эндемичной является большая часть территории страны, но циркуляция ВЗЭЛ наиболее активна к западу от р. Миссисипи в пределах 25–55° с.ш. и 95–125° в.д. Позвоночным резервуаром вируса служат птицы. Показан весенний занос возбудителя перелётными птицами с мест зимовок в Центральной и Южной Америке и центральной части Северной Америки. В сохранении очагов инфекции имеет значение персистентная инфекция у птиц, летучих мышей, рептилий, амфибий. Вирус изолирован ранней весной от змей, что является одним из механизмов переживания вирусной популяции в зимний период. В этом процессе, возможно, участвуют и грызуны.

Основным эпидемически значимым переносчиком является орнитофильный вид комаров *Culex tarsalis*. Высокая плотность комаров этого вида обеспечивает активную циркуляцию вируса среди птиц, в которую затем включаются дикие и домашние млекопитающие и ряд других видов комаров, в частности *Culiseta melanura* (в восточной части ареала), *Cx. quinquefasciatus*, *Ae. uniformatus*. Выделе-

ние вируса от самцов *Cs. melanura* и *Ae. dorsalis* свидетельствует о трансовариальной и венерической передаче вируса. В природных очагах вирус выделен от опоссумов, белок, сусликов, оленей, птиц многих видов, у которых инфекция протекает бессимптомно. Вирус также изолирован от клопов *Rhodnias prolixus* и *Triatoma infestans*, при экспериментальном заражении которых сохранялся в их организме до 28 сут [2]. Развитие эпизоотической, а затем и эпидемической ситуации обусловлено абиотическими (высокие изотермы в сочетании с обильными осадками в июне-сентябре) и биотическими (высокая плотность популяций *Cx. tarsalis* и птенцов воробьёв *Passer domesticus*, активно включающихся в циркуляцию вирусов) факторами. Эпидемии обычно возникают через 2 нед. после развития эпизоотии и вовлекают от нескольких десятков до нескольких тысяч человек [1].

Инкубационный период 5–10 сут (от 4 до 21 сут). Часто выражен продромальный период с головной болью, сонливостью, дисфункцией ЖКТ. Лихорадка возникает остро, сопровождается менингеальным синдромом, болью в мышцах. Продолжительность острого периода 7–10 сут. При патологическом изучении определяется картина диффузного энцефалита с рассеянным некрозом нейронов, скоплением гигантских клеток-астроцитов и умеренной клеточной инфильтрацией мягких мозговых оболочек и периваскулярной ткани. Патология других органов выражена слабо. Параличи развиваются в 15% случаев. Остаточные явления нечасты. Летальность около 10%, среди детей вдвое больше. Болеет в основном сельское население [3, 4]. Известны 5 случаев лабораторного заражения, из которых 2 закончились летальным исходом.

Литература

1. *Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я.* Арбовирусы и арбовирусные инфекции. — М.: Медицина, 1989. — 336 с.
2. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Н., Соловьёв Б.В. и др.* Вирусные болезни животных. — М.: ВНИИТИБН, 1998. — 928 с.
3. *Delfraro A., Burgueno A., Morel N. et al.* Fatal human case of Western equine encephalitis, Uruguay // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 5. — P. 952–954.
4. *Iversen J.O.* Western equine encephalomyelitis // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G. W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 25–31.

2.3.10.1.1.4. Карельская лихорадка (*Львов Д.К.*)

Первые данные о неожиданно возникшей летом 1981 г. вспышке заболевания с клинической триадой — лихорадка, сыпь, артралгия — поступили в Центральную районную больницу Муезерского района Республики Карелии. Число больных по республике превысило 200 человек. Истинное количество переболевших было значительно больше, поскольку пациенты с лёгкими формами обычно не обращались в медицинские учреждения. Аналогичная картина наблюдалась в Финляндии (болезнь Погоста), Швеции (болезнь Окельбу) и на юге Норвегии. Установленная циркуляция вируса, близкого к африканским вирусам Синдбис и Бабанки, происходит в пределах северной, средней и южной тайги Фенноскандии и на сопредельных территориях на северо-западе Русской равнины (Вологодская и Смоленская обл.) [1]. Болели главным образом взрослые, хотя отдельные случаи наблюдались среди детей и подростков. Основная заболеваемость выявлена на южных островах возвышенности Манселька (граница Западно- и Южно-Карельских сельговых равнин в районе, ограниченном координатами 62–65° с.ш. и 31–34° в.д). В ландшафтном отношении территория расположена на границе северо- и среднетаёжного поясов с суммой эффективных температур (≤ 10 °С) 1200–1400 °С. Заболеванию в большинстве случаев предшествует посещение тайги при сборе ягод, прежде всего морошки, сопровождающееся множественными укусами комаров.

После эпидемической вспышки 1981 г. случаи инфицирования отмечаются ежегодно, но на более низком уровне. Это может быть объяснено укоренением занесённого в прошлом из Африки вируса перелётными птицами по Восточно-Азиатскому миграционному руслу (см. пар. 1.1.3). Особо большое значение, ве-

роятно, имеет луговой конёк (*Anthus pratensis*) и вьюрок (*Fringilla montifringilla*). Из немигрантов и мигрантов на близкие расстояния вероятна роль в формировании природных очагов диких куриных (рябчиков, тетеревов, глухарей) и дроздов [3]. Вирус выделен от абсолютно доминирующих комаров *Aedes communis*. У переболевших в качестве осложнений наблюдаются прогрессирующие тяжёлые артриты крупных суставов, что приводит к инвалидности. Патологические явления в виде тяжёлых артритов остаются на протяжении нескольких лет [2]. АТ у жителей эндемичных районов найдены в 6–20% случаев (табл. 2.3.25).

Литература

1. *Львов Д.К., Дерябин П.Г., Аристова В.А. и др.* Атлас распространения возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации. — М.: НПЦ ТМГ МЗ РФ, 2001. — 193 с.
2. *Kurkela S., Heble T., Vapaluhti O.* Arthritis and arthralgia three years after Sindbis virus infection: clinical follow up of a cohort of 49 patients // Scand. J. Infect. Dis. — 2007. — V. 6. — P. 1–7.
3. *Kurkela S., Rätti O., Huhtamo E. et al.* Sindbis virus infection in resident birds, migratory birds and humans, Finland // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — P. 41–47.

2.3.10.1.1.5. Лихорадка Синдбис
(*Колобухина Л.В., Львов Д.Н.*)

Вирус Синдбис (SINV — Sindbis virus) впервые выделен в 1952 г. от орнитофильных комаров *Culex univittatus*, отловленных в округе Синдбис, в 30 км к северу от Каира (Египет) [6]. Вирус Синдбис является аналогом ВЗЭЛ (см. пар. 2.4.10.1.3) в Западном полушарии, но менее патогенен, не имеет ветеринарного значения и вызывает у людей относительно лёгкое заболевание. Вирусы Бабанки из Африки и Кзыл-Агач из Азербайджана, вероятно, являются серотипами вируса Синдбис [4, 7, 10]. Различия достигают 17% по нуклеотидным и 4% по аминокислотным последовательностям. Вирус выделен во многих регионах Южной Европы, Ближнего Востока, Африки, Юго-Восточной Азии, Австралии, на Филиппинах [5, 6, 10]. Африканский континент практически полностью эндемичен: помимо Египта, описаны штаммы из ЮАР, Уганды, ЦАР, Судана, Нигерии, Зимбабве. В Азии известны штаммы из Турции, Индии, Малайзии, Филиппин. В Австралии вирус многократно выделен на севере континента. В Европе вирус обнаружен на о. Сицилия (Италия) и в Чехии [6]. На территории бывшего СССР вирус был выделен в Азербайджане и Таджикистане [4, 7], в Астраханской обл. (2003), в Западной Сибири (в среднем течении р. Обь) [2]. Результаты обнаружения АТ к вирусам комплекса Синдбис у населения России приведены в табл. 2.3.25 по материалам обследования 35 378 человек в 1982–1992 гг. [2]. АТ у населения Северного, Северо-Западного регионов, Смоленской обл. в Центральном регионе, Волго-Вятского, Уральского, Западно-Сибирского регионов, вероятно, образовались за счёт заражения вирусом карельской лихорадки, а у населения Северо-Кавказского и Поволжского регионов — за счёт вируса Синдбис. В Восточной Сибири и на Дальнем Востоке не исключены перекрёстные антигенные связи с вирусом Гета.

Начало заболевания внезапное. Клинические явления включают лихорадку, мышечную и суставную боль, сыпь, с благоприятным исходом. Вспышки заболевания в Египте и Израиле возникали одновременно с заболеваемостью ЛЗН, что определяет необходимость лабораторных исследований для дифференциальной диагностики.

Вирус Синдбис тесно связан с орнитофильными видами комаров. В Египте штаммы этого вируса выделены от *Culex univittatus*, *Cx. antennatus*, *Anopheles pharoensis*; в Уганде — от *Coquillettidia semipunctata*; в Сараваке (Малайзия) — от *Cx. bitaeniorhynchus*; в Австралии — от *Cx. annulirostris*, *Ae. normanensis*, *Ae. vigilax*; в Индии — от *Coq. fuscopennata*; в Судане — от *Cx. quinquefasciatus* [6, 8]. В дельте Волги, по нашим данным, вирус в 2003 г. выделен от *Cx. pipiens* в антропогенных, а также от *An. hyrcanus* и *Coq. richiardii* в природных биоценозах. В природных очагах среднего пояса дельты Волги выделяется один штамм вируса примерно на 3,8 тыс. *An. hyrcanus* и на 3,3 тыс.

Coq. richiardii, в нижнем поясе — на порядок меньше, а в антропогенных очагах один штамм на 1,5 тыс. *Cx. pipiens*. По нашим данным, у сельскохозяйственных животных в среднем поясе дельты Волги вируснейтрализующие АТ обнаружены у КРС (17,5%) и лошадей (15%). Описаны единичные находки вируса Синдбис у гамазовых клещей *Bdelonyssus bacati* в Индии, иксодовых клещей *Hyalomma marginatum* на о. Сицилия [6]. Но вероятно, клещи не имеют серьёзного значения в экологии вируса Синдбис и, следовательно, не могут служить убежищем для вирусной популяции в межэпизоотический период.

В эксперименте удавалось заразить вирусом Синдбис клещей *Ornithodoros savignyi* и *Argas persicus*, однако завершения полного цикла трансмиссии через укус не выявлено [6, 9]. Экология вируса Синдбис в большой степени связана с птицами. Вирус закономерно удавалось выделить от птиц в дельте Нила в Египте (водного и околоводного комплексов), от белой трясогузки (*Motacilla alba*) и священной майны (*Gracula religiosa*) в Индии, от тростниковой

Таблица 2.3.25

Обнаружение антигемагглютинирующих АТ к вирусам Синдбис и карельской лихорадки у населения Российской Федерации (1982–1992) [2]

Регион	Субъект РФ	Вид	Обследовано	Из них положительны	
				число	%
Северный	Вологодская, Архангельская обл., Республика Коми, Республика Карелия	Люди	2278	21	0,9
		С/х животные	3042	493	16,2
Северо-Западный	Новгородская, Калининградская, Ленинградская, Псковская обл.	Люди	894	2	0,2
		С/х животные	2291	37	1,6
Центральный	Московская, Тверская, Владимирская, Ивановская, Костромская, Брянская, Калужская, Тульская, Рязанская, Орловская, Смоленская обл.	Люди	2417	0	0
		С/х животные	415	2	0,5
Центрально-Черноземный	Белгородская, Курская, Липецкая, Тамбовская обл.	Люди	1152	0	0
Северо-Кавказский	Краснодарский край, Ростовская обл., Ставропольский край, Республика Кабардино-Балкария	Люди	1312	1	0,1
		С/х животные	281	6	2,1
Поволжский	Астраханская, Волгоградская, Пензенская обл., Республика Калмыкия, Республика Татарстан, Саратовская, Самарская, Ульяновская обл.	Люди	1152	41	3,6
		С/х животные	2213	1	0,05
Волго-Вятский	Республика Чувашия, Республика Мордовия, Республика Удмуртия, Республика Марий Эл, Кировская, Нижегородская обл.	Люди	1384	4	0,3
		С/х животные	681	10	1,5
Уральский	Республика Башкортостан, Челябинская, Оренбургская, Пермская, Свердловская обл.	Люди	1665	5	0,3
		С/х животные	175	18	10,3
Западно-Сибирский	Алтайский край, Тюменская, Новосибирская, Кемеровская, Омская, Томская, Курганская обл.	Люди	4826	3	0,06
		С/х животные	660	8	1,2
Восточно-Сибирская	Красноярский край, Республика Бурятия, Республика Саха (Якутия), Иркутская, Читинская обл.	Люди	3308	4	0,1
		С/х животные	1130	17	1,5
Дальневосточный	Камчатская, Амурская обл., Хабаровский край, Приморский край	Люди	2554	4	0,2
		С/х животные	638	22	3,4

камышевки (*Acrocephalus scirpallus*) в Чехословакии. В Зимбабве вирус изолирован от насекомоядных летучих мышей *Rhinolophidae* spp. и *Hipposideridae* spp. [6].

На территории бывшего СССР (юго-восточный Азербайджан) вирус впервые выделен в 1968 г. от птенца жёлтой цапли (*Ardeola ralloides*) [3]. В Астраханской обл. на основе положительных серологических находок у птиц было установлено участие в циркуляции вируса птиц водного и околоводного комплексов, особенно веслоногих (18%), голенастых (15%), пластинчатоклювых (11%). По нашим данным, вируснейтрализующие АТ в природных очагах среднего пояса дельты Волги обнаружены у лысух (*Fulica atra*) в 16,7% случаев, а в нижнем поясе — только в 4,3%. В дельте Кубани (Краснодарский край) АТ найдены у 8 видов птиц водного и околоводного комплексов, чаще всего у крякв (*Anas platyrhynchos*) и цапель (*Ardea purpurea*) [3]. В Белоруссии антитела против вируса Синдбис у птиц найдены летом в 4% случаев и осенью — в 0,4% [1, 3]. В Чуйской долине (Киргизия) единичные находки АТ были обнаружены у скворца и галки [3]. Вирус, вероятно, временами заносится в период весенних миграций птицами с африканского континента с образованием сезонных очагов. Показана хроническая инфекция у птиц, которая могла бы обеспечить механизм переживания вируса зимой. У фазанов развивается бессимптомная инфекция с низкими титрами виремии, которые не могут обеспечить заражения комаров. У голубей отмечена хроническая инфекция с изоляцией вируса из мозга в течение 53 сут после заражения [3]. На юге России в антропогенных биоценозах среднего пояса дельты Волги возникают, по крайней мере время от времени, сезонные очаги. Вовлечение в циркуляцию вируса Синдбис комаров орнитофильного вида *Cx. pipiens* (которые находятся на дневках в подвалах жилых домов, активно нападают и на людей, и на птиц) делает реальным риск заражения людей с возникновением заболевания. В Астраханской обл. сезон активности совпадает с серединой июля–августом. Напряжённость очага меняется в отдельные годы. Спорадическая заболеваемость возможна и в других районах южной России с аналогичными экологическими условиями (Республика Калмыкия, Республика Дагестан, Краснодарский край).

Литература

1. *Воинов И.Н., Рытик П.Г., Григорьев А.И.* Арбовирусные инфекции в Белоруссии // В кн.: Вирусы и вирусные инфекции человека. — М., 1987. — С. 86–87.
2. *Львов Д.К., Дерябин П.Г., Аристова В.А. и др.* Атлас распространения возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации. — М.: НПЦ ТМГ МЗ РФ, 2001. — 193 с.
3. *Львов Д.К., Ильичёв В.Д.* Миграции птиц и перенос возбудителей инфекции. — М.: Наука, 1978. — 271 с.
4. *Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я.* Арбовирусы и арбовирусные инфекции. — М.: Медицина, 1989. — 333 с.
5. *Diseases* transmitted from animals to men / Eds. W.T. Hubbert, W.F. McCulloch, W.F. Schnurrenberger. — Springer Fields: Charles Thomas Publ., 1975. — 1296 p.
6. *Karabatsos N.* International Catalogue of Arboviruses including certain other viruses of vertebrates. — Amer. Soc. Trop. Med. Hyg., 1985. — 1146 p.
7. *Lvov D.K.* Arboviral zoonoses on Northern Eurasia (Easter Europe and the Commonwealth of Independent States) // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 237–260.
8. *Page L.A.* Wildlife Diseases. — New York: Plenum press, 1976. — 585 p.
9. *Rosen L.* Arthropods as hosts and vectors of Alphaviruses and Flaviviruses — experimental infections // In: Togaviruses: biology, structure, replication / Ed. W. Schlesinger. — New York; London: Academic press, Hacourt Brace Jovanovich Publ., 1980. — P. 123–239.
10. *Weaver S.C., Frey T.K., Huang H.V. et al.* Family Togaviridae // In: Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / Eds. C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff et al. — Elsevier Academic Press, 2005. — P. 999–1008.

2.3.10.1.1.6. Лихорадка Росс-Ривер (эпидемический полиартрит)

(*Львов Д.К.*)

Это заболевание, известное с 1927 г. как эпидемический полиартрит, ежегодно охватывает

в Австралии тысячи людей, являясь наиболее значимой арбовирусной инфекцией [1, 2].

Вирус Рос-Ривер (RRV — Ros River virus) выделен в 1959 г. R.L. Doherty и соавт. от комаров *Aedes vigilax* в г. Таунсвилле в северной части австралийской пров. Квинсленд, но заболевание было известно с 1925 г. Эпидемии возникают также в Индонезии, на Тихоокеанских о-вах: Новой Гвинеи, Фиджи, Самоа, Тонга, Новой Каледонии, о-вах Кука [3–5]. Заразившиеся в Австралии птицы заносят инфекцию в Новую Зеландию, где отсутствуют условия для её дальнейшего распространения и укоренения [4], а также в другие страны [9]. В Австралии основной переносчик — комары родов *Culex* и *Aedes*. Во время эпидемии в Океании *Ae. polynensis* служат основным переносчиком инфекции от человека к человеку без какого-либо дополнительного участия других позвоночных. После прекращения занесённой эпидемии циркуляция вирусов заканчивается в случае отсутствия кенгуру или валлаби [3]. На западном побережье Австралии основным эпидемически значимым переносчиком служит *Ae. camptorhynchus* [5], а резервуаром среди позвоночных — серый кенгуру (*Macropus fuliginosus*) [5]. На севере и востоке континента в качестве переносчика отмечены *Ae. vigilax* [6, 7]. Основным резервуаром и амплификатором среди позвоночных служат кенгуру и валлаби [8], а в некоторых областях — новоголландская мышь (*Pseudomys novohollandiae*) [1]. Дикие животные переболевают без выраженной клинической картины. Установлена трансовариальная передача вируса. Вирус выделен в бассейне р. Митчелл от диких птиц: австралийской граллины (*Grallina cyanoleuca*) и кустарниковой мухоловки (*Microeca fascinans*). Сезонность заболевания в основном летне-осенняя (январь–май), но отдельные случаи наблюдаются круглогодично. Описаны заносы инфекции людьми, заразившимися в эндемичных районах северной Австралии [9].

Инкубационный период 2–21 сут (чаще — 10–11 сут). Клинические признаки у людей проявляются полиартралгией (95%), артритом суставов рук и ног, что сопровождается лихорадкой, в 50% макулопапулёзной сыпью на туловище и конечностях. Могут отмечаться и другие второстепенные симптомы: тошнота, головная боль, лимфаденопатия, парестезия, чувствительность ладоней и подошв, депрессия, утомляемость, изредка с явлениями энцефалита. У 25% переболевших на протяжении года развиваются остаточные явления в виде ревматической симптоматики [1].

Клиническая картина напоминает симптоматику при карельской лихорадке (см. пар. 2.3.10.1.1.4). На протяжении острого периода выявляется мононуклеарный лейкоцитоз. Для диагностики используется ИФА. Специфические противовирусные IgM определяются в течение 3–5 нед. от начала заболевания. Профилактика сводится к защите от укусов комаров. Специфические средства этиотропной терапии отсутствуют. Выявлена генетическая неоднородность среди штаммов, изолированных на востоке Австралии, на о-вах Фиджи, Кука, Американского Самоа.

Литература

1. *Aaskov J.G., Doherty R.L.* Arboviral zoonoses of Australia // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 289–304.
2. *Harley D., Sleigh A., Ritchie S.* Ross River virus transmission infection and disease: cross-disciplinary review // Clin. Microbiol. Rev. — 2001. — V. 14. — P. 909–932.
3. *Kay B.H., Aaskov J.G.* Ross River virus epidemic polyarthritis // In: The arboviruses: Epidemiology and ecology / Ed. T.P. Monath. — Boca Raton: CRC Press, 1999. — V. 4. — P. 909–932.
4. *Klapsing P., MacLean J.D., Glazes L. et al.* Ross River virus disease reemergence, Fiji 2003– 2004 // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 4. — P. 613–615.
5. *Lindsay M., Oliveira N., Jasinka E. et al.* An outbreak Ross River disease in Southern Australia // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 2. — № 2. — P. 107–120.
6. *Mackenzie J.S., Lindsay M.D., Coelen R.J. et al.* Arboviruses causing human disease in the Australian zoogeographic region // Arch. Virol. — 1994. — V. 136. — P. 447–467.
7. *Russell R.C.* Ross River virus: disease trends and vector ecology in Australia // Bull. Soc. Vector Ecol. — 1994. — V. 12. — P. 73–81.
8. *Russell R.C.* Ross River virus ecology and distribution // Ann. Rev. Entomol. — 2002. — P. 471–431.
9. *Tappe D., Schmidt-Chanasit J., Ries A. et al.* Ross River virus infection in a traveler returning from northern

Australia // Med. Microbiol. Immunol. — 2009. — V. 198. — P. 271–273.

2.3.10.1.1.7. Лихорадка О'Ньонг-ньонг

(*Львов Д.К.*)

Вирус О'Ньонг-ньонг (ONNV — O'nyong-nyong virus) впервые выделен M.C. Williams и J.P. Woodall из крови лихорадящего человека и из комаров *Anopheles funestus* во время эпидемии, внезапно возникшей в феврале 1959 г. на северо-западе Уганды. Эпидемия лихорадки О'Ньонг-ньонг (на местном языке — «очень болезненные и слабые конечности») стремительно распространилась на всю территорию, прилегающую к оз. Виктория, а на следующий год охватила всю саванную зону Африки, от Сенегала на западном побережье до Мозамбика на восточном: заболело порядка 5 млн чел., а по некоторым данным — до 20 млн чел. [3]. В пределах эндемичной территории заболевание не регистрировалось на участках, лежащих выше 1500 м над уровнем моря. Эпидемия 1959–1962 гг. прекратилась также внезапно, как и началась, хотя в последующие годы (1978, 2004) сообщалось о выделении вируса О'Ньонг-ньонг [1]. Основные переносчики — комары *An. funestus*, дополнительные — *An. gambiae*. Во время эпидемии наблюдалось резкое снижение заболеваемости малярией, основными переносчиками которой в этой местности являются два указанных вида комаров. На этом основании была выдвинута гипотеза относительно интерференции между вирусом и малярийным плазмодием.

Вирус О'Ньонг-ньонг антигенно близок к вирусу чикунгунья (см. пар. 2.3.10.1.1.8), но отличается от него по биологическим свойствам. Во время эпидемии циркуляция вируса ограничивалась людьми и комарами-переносчиками. Клиническая триада — лихорадка, артриты, сыпь. Начало внезапное с подъёмом температуры тела, головной и ретроорбитальной болью у 65% заболевших. В ряде случаев развивается конъюнктивит, болезненность глазных яблок, отёчность век, фотофобия. Между 4-й и 7-й неделей болезни почти всегда наблюдается тяжёлая суставная боль. Вместе с тем в большинстве (60%) случаев у заболевших появляется макулопапулёзная сыпь. Лимфатические узлы увеличены. Позже может развиться сухой кашель. В крови лейкопения и лимфоцитоз. Лихорадочный период обычно длится 5 сут, но боль в суставах, слабость и депрессия продолжаются дольше. Во всех случаях наступает полное выздоровление [2, 3]. Нередко, судя по данным серологического исследования, заболевание протекает без клинической симптоматики. Для диагностики используется ИФА и РТГА. Однако без выделения вируса дифференциальная диагностика с лихорадками чикунгунья (см. пар. 2.3.10.1.1.8) и леса Семлики (см. пар. 2.3.10.1.1.10) затруднительна [4].

Литература

1. *Bessaud M., Peirefitte C.N., Pastorino B.A.M. et al.* O'Nyong-nyong virus. Chad // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 8. — P. 1248–1250.
2. *Haddow A.J., Davies C.W., Walker D.H.* O'Nyong-nyong fever: an epidemic virus disease in East Africa // Tran. R. Soc. Trop. Med. Hyg. — 1960. — V. 54. — P. 517–522.
3. *Jupp P.G.* Arboviral zoonoses of Africa // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 261–273.
4. *Powers A.M., Brauet B.C., Tesh R.B. et al.* Reemergence of Chikungunya and O'Nyong-nyong viruses: evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relations // J. Gen. Virol. — 2000. — V. 81. — P. 471–479.

2.3.10.1.1.8. Лихорадка чикунгунья

(*Львов Д.К.*)

Вирус чикунгунья (CHIKV — Chikungunya virus) впервые выделен R.W. Ross в 1956 г. в Танзании из крови больного во время эпидемии. Распространение — Африка (Ангола, Бурунди, ЦАР, Кения, Намибия, Нигерия, Сенегал, ЮАР, Танзания, Уганда, Зимбабве, Сьерра-Леоне, Гвинейская Республика) [27], Юго-Восточная Азия (Бирма, Малайзия, Камбоджа, Индия, Гонконг, Лаос, Шри-Ланка, Таиланд, Вьетнам, юг Китая, Пакистан), Океания (Индонезия, Малайзия, Филиппины, Сингапур и Тихоокеанские о-ва) [5, 21, 34]. Описаны случаи завоза инфекции путешественниками, в частности, в Австралию [9]. Выявлены 3 генетические линии вируса, имеющие общего предшественника из Африки.

Вирус чикунгунья передаётся комарами от человека к человеку. Основные переносчики во время эпидемии в городах — синантропные комары *Aedes aegypti*, в сельской местности — многие виды комаров из родов *Aedes*, *Culex*, *Coquillettidia*. Вирус многократно выделен от *Ae. africanus, Ae. luteocephalus, Ae. furcifer-taylori*, *Coq. fuscopenatta*, *Coq. africana*, *Cx. fatigans*, которые могут служить дополнительными факторами передачи, а также реализовывать циркуляцию вируса в природных очагах инфекции [2, 8].

Уровень виремии у людей очень высок — до 10^8 БОЕ/мл. В природе циркуляция вируса поддерживается, по-видимому, различными видами сусликов, обезьян, но не исключено участие летучих мышей, грызунов и диких птиц (в частности, золотистых воробьёв). Судя по серологическим данным, домашние животные (коровы, буйволы, лошади, свиньи, собаки) также подвергаются заражению. Экспериментальное периферическое заражение мартышек и бабуинов вызывало высокий уровень виремии (до 10^8 БОЕ/мл) в течение 6 сут, что может обеспечить эффективное заражение комаров при кровососании.

Комары способны передавать вирус людям через 3–10 сут после их заражения [21]. Заболевание носит характер денгеподобной лихорадки. Инкубационный период 1–3 сут. Начало внезапное с лихорадкой, сильной болью в суставах, ретроорбитальной области, миалгией. На 2–5-е сутки появляется макулопапулёзная сыпь, лимфаденопатия. Исход до последних эпидемий всегда отмечался благоприятный. Период реконвалесценции может быть продолжительным, в частности суставная боль сохраняется до нескольких месяцев или даже лет.

Специфическое лечение отсутствует, применяются лишь симптоматические средства, главным образом обезболивающие [7]. У беременных инфекция поражает плод с тяжёлыми последствиями [11]. В последние годы в качестве осложнений зарегистрированы миокардиты, гепатиты и участились случаи неврологической симптоматики, включая острую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию — синдром Гийена—Барре [19, 20, 32].

Для диагностики используется ИФА [28], ОТ-ПЦР-РВ [9, 16, 24].

Описаны случаи лабораторного заражения [21]. Разработана экспериментальная вакцина для профилактики заболевания [21].

В 2005–2006 гг. обширная эпидемия возникла на о-вах западной части Индийского океана (Реюньон, Коморские, Сейшельские о-ва, Мадагаскар, Маврикий) [24, 30]. Например, на о. Реюньон с населением 760 тыс. чел. переболело свыше 260 тыс. чел. с летальностью 0,01% [26]. Оттуда инфекция к концу года распространилась на Индию, где переболело около 1,4 млн чел. в 10 штатах [14, 22]. В 2007 г. эпидемия пошла на спад на островах, но продолжалась в Индии, а затем в Малайзии, Индонезии [26], в 2008 г. — в Сингапуре [23]. На островах Индийского океана переносчиками были комары *Ae. albopictus*, а в Индии — *Ae. aegypti*. Штаммы вируса имели восточно-африканское происхождение [3]. В ряде случаев летальность достигала 4,5% [22, 30]. Выявленная летальность от инфекции, не характерная ранее для чикунгуньи, вероятно, связана по ходу эволюции возбудителя с возросшей нейровирулентностью за счёт аминокислотной замены A226V в поверхностном белке E1 [15, 20, 23, 33].

С 2007 г. участились случаи завоза туристами инфекции в Европу: Италию [3–5, 31], Францию [13], на американский континент — в США с о. Реюньон [12, 18], в Бразилию с Мартиники, Французской Гвианы, Гваделупы [6]. В Бразилии вспышки в городах возникли с участием комаров *Ae. aegypti*, а в сельской местности — *Ae. albopictus*, недавно интродуцированными из Юго-Восточной Азии. Занос инфекции произошёл из Индии и Индонезии в 2010 г. [6]. Сходная ситуация выявлена в Габоне [35], Сингапуре [23, 36]. В связи с обнаружением комаров *Ae. albopictus* на Черноморском побережье России в 2011–2012 гг. в Адлерском (Красная Поляна, с/х «Россия»), Хостинском (вход в заповедник «Тисо-Самшитовая роща»), Лазоревском (посёлки Дагамыс, Лазоревская, Джубга) районах и в Сочи (Мамайка) возможно возникновение сезонных вспышек заболевания [1].

Литература

1. *Ганушкина Л.А., Таныгина Е.Ю., Безжонова О.В. и др.* Об обнаружении комаров *Aedes* (*Stegomyia*) albopictus Skus. на территории Российской Федерации // Мед. паразитол. и паразитарн. бол. — 2012. — № 1. — С. 45–46.
2. *Abu Bakar S., Sam I.C., Wong P.F. et al.* Vectors of Chikungunya, Malaysia // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — № 1. — P. 147–149.
3. *Beltrame A., Angheben A., Bisoffi Z. et al.* Imported Chikungunya infection, Italy // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — P. 1264–1266.
4. *Bonilauri P., Bellini R., Calzolari M. et al.* Chikungunya virus in Aedes albopictus, Italy // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14 — № 5. — P. 852–854.
5. *Cavrini F., Gaibani P., Pierro A.M. et al.* Chikungunya: an emerging and spreading arthropod-borne viral disease // J. Infect. Dev. Ctzies. — 2009. — V. 3. — P. 744–752.
6. *Chaves T.S.S., Pellini A.C.G., Mascheretti M. et al.* Travelers as sentinel for Chikungunya fever, Brazil // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 3. — P. 529–530.
7. *De Lamballerie X., Boisson V., Reynier J.C. et al.* On Chikungunya acute infection and ehloroquine treatment // Vector Borne Zoonotic Dis. — 2008. — V. 8. — P. 837–839.
8. *Diallo M., Thonnon J., Traole-Lamizana M. et al.* Vectors of Chikungunya virus in Senegal: current data and transmission cycles // Am. J. Trop. Med. Hug. — 1999. — V. 60. — P. 281–186.
9. *Druce J., Jonson D.F., Tron T. et al.* Chikungunya virus infection in traveler to Australia // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — № 3. — P. 509–510.
10. *Edwards C.J., Welch S.R., Chambarlain J. et al.* Molecular diagnosis of Chikungunya virus // J. Clin. Virol. — 2007. — V. 39. — P. 271–275.
11. *Fritel X., Rollot O., Gerardin P. et al.* Chikungunya virus infection during pregnancy, Reunion, France, 2006 // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 3. — P. 418–425.
12. *Gibney K.B., Fisher M., Prince H.E. et al.* Chikungunya fever in the United States: a fifteen year review of cases // Clin. Infect. Dis. — 2011. — V. 52. — P. 121–126.
13. *Gould E.A., Gallian P., Lambalerie . et al.* First cases of autochthonous Dengue fever and Chikungunga fever in France: rom bad dream to reality // Clin. Microbiol. Infect. — 2010. — V. 16. — P. 1702–1704.
14. *Kaur P., Ponniah M., Murhekar M.V. et al.* Chikungunya outbreak, South India, 2006 // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 10. — P. 1623–1625.
15. *Kumar N.P., Joseph R., Kamaraj B. et al.* A226V mutation in virus during the 2007 Chikungunya outbreak in Kerala, India // J. Gen. Viral. — 2008. — V. 89. — P. 1945–1948.
16. *Lam S.K., Chua K.B., Hooi P.S. et al.* Chikungunya infection — an emerging disease in Malaysia // Southeast Asian Trop. Med. Public Health. — 2001. — V. 32. — P. 447–451.
17. *Laurent P., Le Roux K., Grivard P. et al.* Development of sensitive real-time reverse transcriptase PCR assay with an internal control to detect and quantity Chikungunya virus // Clin. Chem. — 2008. — V. 53. — P. 1408–1414.
18. *Lanciotti R.S.* Chikungunya virus in US travelers returning from India, 2006 // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — P. 764–767.
19. *Lebrun G., Chadda K., Reboux A.-H. et al.* Guillain — Barre syndrome after Chikungunya fever // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 3. — P. 495–496.
20. *Lewthwait P., Vasanthapuram R., Osborne J.C. et al.* Chikungunya virus and central nervous system infections in children, India // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 2. — P. 329–331.
21. Malinoski F. Chikungunya fever // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 101–109.
22. *Mavalankar D., Shastri P., Bandyopadhyay T. et al.* Increased mortality rate associated with Chikungunya epidemic, Ahmedabad, India // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — P. 412–415.
23. *Ng L.-C., Tan L.-T., Tan C.-H. et al.* Entomologic and virologic investigation of Chikungunya, Singapure // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — P. 1243–1249.
24. *Paganini F., Bargherni G., Strakowsky F. et al.* Chikungunya on Reunion island: Chronicle of an epidemic foretold // Press Med. — 2006. — V. 35. — P. 641–646.
25. *Panning M., Charrel R., Mantke O.D. et al.* Coordinated implementation of Chikungunya virus reverse transcription — PCR // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15 — № 3. — P. 469–471.
26. *Panning N., Grycna K., Van Esbroeck M. et al.* Chikungunya fever in travelers returning to Europe from the Indian ocean region, 2006 // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 3. — P. 416–422.
27. *Pastorino B., Muyembe-Tamfum J.J., Bessaud M. et al.* Epidemic resurgence of Chikungunya virus in Democratic Republic of the Congo: identification of a new central African strain // J. Med. Virol. — 2004. — V. 74. — P. 277–282.
28. *Pfeffer M., Linssen B., Parke M.D. et al.* Specific detection of Chikungunya virus using a RT-PCR nested PCR combination // J. Vet. Med. Infect. Dis. Vet. Public Health. — 2002. — V. 49. — P. 49–54.
29. *Ramful D., Carbonnier M., Pasquet M. et al.* Mother-to-child Transmission of Chikungunya virus infection // Pediat. Infect. Dis. J. — 2007. — V. 26. — P. 811–815.

30. *Renault P., Josseran L., Pierre V. et al.* Chikungunya related fatality rates, Mauritius, India, and Reunion Island // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — P. 1327.
31. *Ressa G., Nicoletti L., Angelini R. et al.* CIKV study group Infection with Chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region // Lancet. — 2007. — V. 370. — P. 1840–1646.
32. *Robin S., Ramful D., Le Seach F. et al.* Neurological manifestations of pediatric Chikungunya infection // J. Child Neurol. — 2008. — V. 23. — P. 1028–1035.
33. *Santosh S.R., Dash P.K., Parida M.-M. et al.* Comparative full genome analysis revealed E1 A226V shift in 2007 Indian Chikungunya virus isolates // Virus Res. — 2008. — V. 135. — P. 36–41.
34. *Staples J.E., Brieman R.F., Powers A.M.* Chikungunya fever: an epidemiological review of a reemerging infections disease // Clin. Infect. Dis. — 2009. — V. 49. — P. 942–948.
35. *Vaseille M., Moutailler S., Pages F. et al.* Introduction of Aedes albopictus in Gabon: what consequences for Dengue and Chikungunya transmission // Trop. Med. Int. Health. — 2008. — V. 13. — P. 1176–1179.
36. *Win M.R., Chaw A., Dimatatac F. et al.* Chikungunya fever in Singapore: acute clinical and laboratory features and factors associated with persistent arthralgia // J. Clin. Virol. — 2010. — V. 49. — P. 111–114.

2.3.10.1.1.9. Лихорадка Майаро

(*Львов Д.К.*)

Впервые вирус Майаро (MAYV — Mayaro virus) выделен C.R. Anderson и соавт. в 1954 г. из крови лихорадящего больного на о. Тринидад. В следующие годы вспышки этой инфекции происходили в Бразилии, Боливии, Суринаме, Французской Гвиане, Венесуэле [5, 9, 14–16]. По серологическим данным эпидемичная территория также охватывает Колумбию, Перу, Панаму, Гватемалу, Коста-Рику [10, 15]. Денгеподобное заболевание возникает среди жителей и посетителей дождевых лесов в экваториальном, субэкваториальном, тропическом климатических поясах Южной и Центральной Америки с охватом до 80% населения [9].

Установлены 2 генотипа MAYV [11]. В природных очагах резервуаром вируса служат обезьяны, грызуны и игуановые (*Iguanidae*) [5]. Меньшее значение имеют птицы, исключение из которых составляют активно вовлекающиеся в циркуляцию голуби. Вирус выделен от ящериц — обыкновенных амейв (*Ameiva ameiva*) — в Бразилии и от мигрирующих птиц на юге США (в штате Луизиана) [2]. Вирусы выделяли от комаров рода *Haemagogus*, *Coquillettidia*, *Sabethes*, *Culex*. Основное значение имеют *Haemagogus janthinomys*. При оральном экспериментальном заражении *Ae. albopictus* комары передавали вирус в процессе кровососания [13].

При заболевании людей характерно внезапное начало с головной, эпигастральной, мышечной, поясничной болью, ознобом, лихорадкой, тошнотой, фотофобией [9, 10, 15, 16]. Часты тяжёлая артралгия (характерно поражение мелких суставов), макулопапулёзная сыпь (особенно на груди, спине, руках, ногах), лимфаденопатия, изредка геморрагические проявления. Сыпь обычно появляется на 5-е сутки болезни с продолжительностью до 3 сут. Клинические симптомы исчезают через 2–7 сут, за исключением артралгии, длящейся от 2 мес. и даже до нескольких лет [9, 15]. Летальности не отмечено [1, 9, 10].

В 2008 г. вспышка возникла в окрестностях г. Белен (штат Пара, Бразилия). Изолированные штаммы вируса относились к генотипу D [1]. Иммунная прослойка среди населения в районах, прилегающих к р. Амазонка, достигает среди индейцев 60% [10]. Описаны случаи заражения туристов в эндемических районах с их возвращением с выраженной картиной заболевания в Европу: Швейцарию [8], Нидерланды [4], Францию [12], а также в неэндемичные районы Бразилии [3]. В 2007–2008 гг. заболеваемость наблюдалась в другом городе бассена р. Амазонка — Маноусе [7].

Экспериментальное заражение показало способность комаров *Ae. aegypti* к эффективной передаче вируса, что создаёт потенциальную угрозу городских вспышек заболевания [6].

Литература

1. *Azevedo R.S.S., Silva E.V.P., Carvalho V.L. et al.* Mayaro fever virus, Brazilian Amazon // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 711. — P. 1830–1832.
2. *Calisher C.H., Gutierrez E., Maness K.S.C., Lord R.D.* Isolation of Mayarro virus from migrating bird captured in Louisiana in 1967 // Bull. Sanit. Panam. — 1974. — V. 8. — P. 243.

3. *Columbra T.L., Santos C.L., Suzuki A. et al.* Mayaro virus: imported cases of human infection in Sao Paulo state, Brazil // Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. — 2007. — V. 49. — P. 221–224.
4. *Hassing R.J., Leparc-Goffart I., Blank S.N. et al.* Imported Mayaro virus onfection in the Netherlands // J. Infect. — 2010. — V. 61. — P. 343–345.
5. *Hoch A.L., Peterson N.E., Le Duc J.W. et al.* An outbreak of Mayaro virus disease in Belterra, Brazil. Entomological and ecological studies // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1981. — V. 30. — P. 689–698.
6. *Long K.C., Ziegler S.A., Thangamani S. et al.* Experimental transmission of Mayaro virus by Aedes aegypti // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 2011. — V. 85. — P. 750–757.
7. *Mourao M.P., Bastos M.D., de Figueizedo R.P. et al.* Mayaro fever in the city of Manaus, Brazil, 2007–2008 // Vector Borne Zoonotic. Dis. — 2012. — V. 12. — P. 42–46.
8. *Neumayr A., Gabriel M., Fritz J. et al.* Mayaro virus infection in traveler returning from Amazon basin, Northern Peru // Emerg. Infect. Dis. — 1012. — V. 18. — № 4. — P. 695–699.
9. *Pinheiro F.P., Freitos R.B., Travossos da Rosa J.R. et al.* An outbreak of Mayaro virus disease in Belterra, Brazil. 1. Clinical and virological findings // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1981. — V. 30. — P. 674–681.
10. *Pinheiro F.P., Le Duc J.W.* Mayaro virus disease // In: The arboviruses: epidemiology and ecology / Ed. T.P. Monath. — Boca Raton: CRC Press, 1988. — V. 3. — P. 137–150.
11. *Powers A.M., Aguilar P.V., Chandler L.J. et al.* Genetic relations among Mayaro and Una viruses suggest distinct patterns of transmission // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 2006. — V. 75. — P. 461–469.
12. *Receveur M.C., Grandadam M., Pistone T. et al.* Infection with Mayaro virus in a French traveler returning from the Amazon region, Brazil, January, 2010 // Europ. Surveill. — 2010. — V. 15. — P. 19563.
13. *Smith G.C., Francy D.B.* Laboratory studies of a Brazilian strain of Aedes albopictus as a potential vector of Mayaro and Oropouche viruses // J. Amer. Mosq. Control Assoc. — 1991. — V. 7. — P. 89.
14. *Talarmin A., Chandler L.J., Kazanji M. et al.* Mayaro virus disease in French Guiana: isolation, identification and seroprevalence // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1998. — V. 59. — P. 452–456.
15. *Tesh R.B., Watts D.M., Russell K.L. et al.* Mayaro virus disease: an emerging mosquito borne zoonosis in tropical South America // Clin. Infect. Dis. — 1999. — V. 28. — P. 67–73.
16. *Torres J.R., Russel K.L., Vasquez C. et al.* Family cluster of Mayaro fever. Venezuela // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — V. 10. — № 7. — P. 1304–1306.

2.3.10.1.1.10. Лихорадка леса Семлики

(*Львов Д.К.*)

Вирус леса Семлики (SFV — Semliki Forest virus) выделен K. Smithburn и A.G. Haddow в 1942 г. от комаров *Aedes abnormalis*, собранных в округе Бвамба (лес Семлики) в Уганде. В 1987 г. описана большая вспышка заболевания в Бангуи (ЦАР) [1]. Вирус выделен в Мозамбике, из комаров *Ae. punctatus* в Кении, из комаров *Eretmapodites* в Камеруне. В природных очагах в циркуляции вируса участвуют комары *Ae. africanus*, обезьяны, птицы. Эпидемиологически значимые переносчики — *Ae. aegypti*. У лошадей при заражении вирусом возникает энцефалит.

Заболевание у людей протекает с внезапным началом, лихорадкой, головной болью, диареей, конъюнктивитом. Длительность острого периода до 15 сут. Описан случай энцефалита [2]. АТ к вирусу леса Семлики у людей найдены в Уганде (4–64%), Эфиопии (только в долине р. Голубой Нил у границы с Суданом — 6%), Кении (до 42%), Танзании (0–42%), Судане (10%), Мозамбике (7–17%), Анголе (5–39%), ЮАР (0–4%), Заире (16–46%), ЦАР (12–59%), Нигерии (3%), Гвинее-Бисау (1–2%). АТ не найдены в Египте, области внутреннего плато Эфиопии, в Чаде, Конго, Замбии.

Литература

1. *Mathiot C.C., Grimaud G., Garry P. et al.* An outbreak of human Semliki Forest virus infection in Central African Republic // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1990. — V. 42. — P. 386.
2. *Robin Y.* Semliki Forest viral fever // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 239–241.

2.3.10.1.1.11. Лихорадка Мукамбо

(*Львов Д.К.*)

Вирус Мукамбо (MUCV — Mucambo virus) впервые выделен O.R. Causey и соавт. в 1954 г. из крови обезьяны *Cebus apellus* в лесу Орибока (штат Пара, Бразилия), а также от грызунов, комаров в Бразилии и на о. Тринидад, из крови лихорадящих больных в Бразилии и Суринаме [2]. Эндемичная территория включает

и Французскую Гвиану. АТ находят в 0–34% случаев, в среднем — в 8%. В природном цикле циркуляции вируса принимают участие грызуны — индефатигабльский рисовый хомяк (*Oryzomys capito*), щетинистые крысы (*Proechi mys guyannensis*) — в Бразилии; махровый рисовый хомяк (*O. Laticeps*), камышовый хомячок (*Zygodontomys brevicauda*), тринидадский мешотчатый прыгун (*Heteromys anomalus*) — на о. Тринидад. Один штамм изолирован от птиц — золотоголовых пипр (*Pipra erythrocephala*). Среди комаров наибольшее значение имеют *Culex* (*Melanoconium*) *portesi* и некоторые другие виды родов *Culex*, *Aedes*, *Coquillettidia*, *Haemagogus*, *Sabethini*, *Wyeomyia*, *Psorophora*.

У людей заболевание протекает в виде трёхдневной лихорадки с головной болью, тошнотой, фотофобией, миалгией в нижних отделах рук, ног, пояснице, иногда прострацией. Описано 2 случая лабораторной инфекции [1].

Литература

1. *Causey O.R., Causey C.E., Maroja O.M. et al.* The isolation of arthropod-borne viruses including members of two hitherto undescribed serological groups, in the Amazon region of Brazil // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1961. — V. 10. — P. 227.
2. *Metselaar D.* Isolation of arboviruses of group A and group C in Surinam // Trop. Geogr. Med. — 1966. — V. 18. — P. 137.

2.3.10.1.1.12. Лихорадка Бармах-Форест

(*Львов Д.К.*)

Вирус Бармах-Форест (BFV — Barmah Forest virus) впервые выделен I.D. Marshall и соавт. в 1974 г. от комаров *Culex annulirostris*, собранных на севере австралийского штата Виктория [3], позднее — от комаров *Aedes normanensis*, *Ae. bancroftians*, *Coquillettidia linealis* и мокрецов *Culicoides marksi* [5]. Вирус эндемичен в Восточной Австралии и вызывает у людей клиническое и субклиническое заболевание [1, 2, 4, 5].

Симптоматика включает лихорадку, недомогание, миалгию, полиартралгию, сыпь [1, 4]. В острой фазе заболевания вирус выделен из крови больных [4]. Диагноз ставится на основе индикации специфических противовирусных IgM с помощью ИФА в течение 4–8 нед. заболевания.

Литература

1. *Boughton C.R., Hawkes H.M.* Illness caused by a Barmah Forest-like virus in New South Wales // Med. J. Austral. — 1968. — V. 148. — P. 146.
2. *Hawkes R.A., Boughton C.R., Naim H.M. et al.* Barmah Forest infections in humans in New South Wales // Med. J. Austral. — 1987. — V. 146. — P. 569.
3. *Marshall I.D., Woodroofe G.M., Hirsch S.* Viruses recovered from mosquitoes and wildlife serum collected in the Murray Valley of southern Australia, February 1974, during an epidemic of encephalitis // Exp. Biol. Med. Sci. — 1982. — V. 60. — P. 457.
4. *Phillips D.A., Murray J.R., Aaskov J.G. et al.* Clinical and sub-clinical Barmah Forest virus infection in Qubensland // Med. J. Austral. — 1990. — V. 152. — P. 463.
5. *Vale I.G., Carter I.W., McPhie K.A. et al.* Human arbovirus activity along the south coast of New South Wales // Austral. J. Exp. Biol. Med. Sci. — 1986. — V. 64. — P. 307.

2.3.10.1.2. Флавивирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.14)

2.3.10.1.2.1. Лихорадка денге

(*Львов Д.К.*)

Заболевание известно с конца XVIII в. в Азии, Африке и Америке [12, 14]. Глобальные эпидемии возникли в Юго-Восточной Азии после Второй мировой войны [3]. По данным ВОЗ, заболевание отмечено в более чем 100 странах. Под угрозой заражения в мире находится около 2,5 млрд жителей Земли. Ежегодно в мире переболевает около 50 млн человек [5]. Тяжёлые потери от денге несли американские войска в Азии и южных районах Тихого океана во время Второй мировой войны, а в 1960–1990 гг. — во Вьетнаме, на Филиппинах, в Сомали и Гаити [9]. Нередко возникают одновременные вспышки лихорадок денге и чикунгуньи [7].

Вирусная этиология заболевания в опытах на волонтерах и передача вируса комарами установлена P.M. Asburn и соавт. в начале XX в., но вирусы были выделены позднее: денге 1 (DENV-1) — в 1944 г. на Гавайских о-вах из крови больного (A. Sabin); денге 2 (DENV-2) — в 1944 г. в Новой Гвинее из крови больного (A. Sabin); денге 3 (DENV-3) — в 1956 г. из крови больного (G. Sather); денге 4 (DENV-4) — в 1956 г. из крови больного (G. Sather) во время эпидемии в Маниле.

Заболевание носит эпидемический характер с вовлечением десятков-сотен тысяч человек, широко распространено в Юго-Восточной Азии, на Тихоокеанских о-вах, в странах Карибского бассейна, в Южной и Центральной Америке, Африке. Основные переносчики — синантропные комары *Aedes aegypti*. Определённое значение в качестве переносчика имеет другой синантропный вид комаров — *Ae. albopictus*. После кровососания на больном человеке комары способны через 8–10 сут передавать инфекцию.

При эпидемиях переболевает 60–70% населения. Лихорадка денге до сих пор вызывает обширные эпидемии. В Шри-Ланке, например, циркулируют все четыре типа. При этом появляются новые клайды, замещающие старые. Это сопровождается и изменением клинической картины в сторону утяжеления [16, 30].

Доказано существование природных очагов этой инфекции. Резервуаром среди позвоночных служат макаки (*Macaca*) и лангуры (*Presbytis*), населяющие дождевые леса экваториального климатического пояса в Юго-Восточной Азии [39]. Переносчики — нападающие на обезьян и человека комары *Aedes niveus*. Выявлена циркуляции DENV-{1, 2, 4}. Природные очаги DENV-2 обнаружены и в Западной Экваториальной Африке — в Сенегале и Нигерии. Вирус циркулирует между красными мартышками-гусарами (*Erythrocebus patas*) и комарами *Ae. furcifer*, *Ae. vitattus*, *Ae. tailory*, *Ae. luteocephalus*. Считается, что эти «природные» вирусы являются предшественниками эпидемических вирусов. Среди людей природные штаммы вызывают лёгкие формы заболевания [38, 39]. В Африке 22 страны эндемичны по денге. При городской эпидемиологической форме передача возбудителя от человека к человеку осуществляется комарами *Ae. aegypti*.

Инкубационный период 2–7 сут. Начало заболевания острое, с лихорадки, фронтальной и ретроорбитальной головной боли. Постепенно развиваются боль в суставах и мышцах, в костях, лимфаденопатия, макулопапулёзная сыпь (не всегда), лейкопения, кожная гиперестезия, изменение вкуса, потеря аппетита. Через 1–2 сут на фоне нормальной температуры тела наступает вторая волна с генерализованной кореподобной сыпью. Ладони и подошвы сыпью не поражаются. Реконвалесценция сопровождается тяжёлой астенией. В эндемичных районах, например в Бразилии, сообщают о тяжёлых осложнениях со стороны ЦНС [3].

Кроме классической формы с благоприятным исходом, в 1950-х годах описана геморрагическая форма с шоковым синдромом и высокой летальностью, особенно среди детей. Для геморрагической лихорадки денге характерны пять симптомов: сыпь, высокая температура тела, геморрагический синдром, гепатомегалия и циркуляторные нарушения. Отмечается также тромбоцитопения со сгущением крови [5]. Геморрагическая лихорадка денге может протекать без шока или ему предшествовать. Шоковый синдром развивается на 3–7-е сутки болезни, когда появляются циркуляторные расстройства: кожа становится холодной, липкой, цианотичной, учащается пульс, наступает сонливость. В отсутствие противошоковых мероприятий больные погибают в течение 12–24 ч. Лечение заключается в предотвращении обезвоживания организма. Тяжесть клинического течения связана с сочетанием ряда факторов — титров вируса в крови, его серотипом, спецификой образования антител [27, 40].

Геморрагическая лихорадка денге, впервые описанная в 1953 г. на Филиппинах, регистрировалась в Индии, Малайзии, Сингапуре, Индонезии, Вьетнаме, Камбодже, Шри-Ланке, на Тихоокеанских о-вах. По данным ВОЗ, только за 1956–1992 гг. заболело более 1,3 млн чел., 14 тыс. из которых погибло. Начиная с 1975 г. геморрагическая лихорадка денге становится лидирующей причиной госпитализации и смертности детей в странах Юго-Восточной Азии [12]. В 1980-х годах начинается вторая волна геморрагической лихорадки денге, охватывающая Шри-Ланку, Индию, Пакистан, Центральную и Южную Америку [24, 34]. В основном эти события связаны с активацией нового варианта — денге 3 [26], а также эволюцией денге 1 и денге 2. В ряде случаев, например в Мьянме [37] и КНР [12], циркулировали одновременно все 4 серотипа. Ежегодно в мире возникают сотни тысяч случаев геморрагической лихорад-

ки денге со смертностью около 5% [6], среди детей — выше (до 20%) [5]. Высокая степень риска заражения существует для визитеров из неэндемичных районов [11, 12] с последующим заносом вируса в 2010 г. в Японию [23], в 2006–2007 гг. — в Нидерланды [4], в 2010 г. — во Францию [18] и в Северную Италию [31], в Германию из Хорватии [32]. Разработаны экспресс-методы детекции вируса у туристов в аэропортах [33]. Геморрагическая лихорадка денге обычно возникает при вторичной инфекции вирусом денге другого типа. При этом не происходит нейтрализации вируса АТ, образовавшимися в результате первичного заражения, но усиливается репродукция вируса в моноцитах периферической крови. Вирус соединяется с Fab-фрагментами антител, проникающих своим Fc-концом через оболочку тромбоцита вместе с вирусом. Во Французской Полинезии в 2000 г. через 4 года после эпидемии DENV-2 возникла вспышка DENV-1, ассоциированная с геморрагической лихорадкой с двумя пиками: среди детей в возрасте 6–10 мес. и 4–11 лет [15]. Есть и другие гипотезы, обеспечивающие возникновение геморрагической лихорадки денге.

Для борьбы с эпидемиями денге на американском континенте была предложена в 1950–1960-х годах беспрецедентная по масштабам и затратам программа борьбы с основными переносчиками — комарами *Ae. aegypti*. Но в 1970 г. она была официально прекращена. К 1995 г. ситуация с ареалом и численностью этого вида комаров была такой же, что и в начале выполнения программы [6]. Борьба с переносчиками в Сингапуре оказалась несколько более удачной, но не предотвратила случаев заболеваний [25].

В 2005 г., а затем в 2007 г. там вновь возникли большие вспышки, причём циркулировавший ранее DENV-1 заместился DENV-2 [19]. В Тихоокеанском регионе в 2007 г. произошло замещение DENV-1 на DENV-4, а в 2012 г. появился также DENV-3 [21]. DENV-3 — в 2009 г. в Китае [35], во Вьетнаме [36], в Индии [17]; DENV-2 — в 2007 г. в Пуэрто-Рико [22, 29]. В США начиная с 2001 г. возникали вспышки на Гавайях, в 2005 г. — в Техасе и в 2009–2011 гг. — в Южной Флориде [2, 28]. Вспышки возникли в 2008 г. в Перу [8], в 2010 г. — в Хорватии [10]. Сообщается о риске заноса инфекции в Израиль, где с 2002 г. интродуцированы активные переносчики — комары *Ae. albopictus* [20]. Комары *Ae. aegypti* были обнаружены в Абхазии в 2007–2012 гг. (Новый Афон, Пицунда) и на Черноморском побережье России — в Большом Сочи (2007), а также в 2012 г. — в Адлерском (с/х «Россия»), Лазоревском (Лазоревская), Туапсинском (Туапсе, Агой, Кирпичный) районах и в Сочи (Мамайка). Появление стабильной популяции этого вида комаров может обеспечить сезонные вспышки заболевания [1].

Работы по конструированию 4-валентных живых и убитых вакцин пока ещё далеки от завершения [13]. ВОЗ выпустила справочник по диагностике, лечению, предупреждению и борьбе с лихорадкой денге [41].

Литература

1. *Ганушкина Л.А., Таныгина Е.Ю., Безжонова О.В. и др.* Об обнаружении комаров Aedes (Stegomyia) albopictus Skus. на территории Российской Федерации // Мед. паразитол. и паразитарн. бол. — 2012. — № 1. — С. 45–46.
2. *Adalia A.A., Sell T.K., Bouri N. et al.* Lessons learned during Dengue 2001–2011 // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 4. — P. 623–630.
3. *Araujo F., Nogueira R., de Souza Arajo M. et al.* Dengue in patients with central nervous system manifestations, Brazil // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 4. — P. 677–679.
4. *Baaten G.G., Sonder G.J.B., Zaayer H.L. et al.* Travel — related Dengue virus infection, the Netherlands, 2006–2007 // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 5. — P. 821–828.
5. *Calisher C.H.* Persistent emergence of Dengue // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 5. — P. 738–739.
6. *Centers* for Disease Control and Prevention. Locally aquired Dengue — Key West, Florida, 2009–2010 // MMWR. — 2010. — V. 59. — P. 577–581.
7. *Chahar H.S., Bharaj P., Dar L. et al.* Co-infection with Chikungunya and Dengue virus in Delhi, India // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 7. — P. 1077–1080.
8. *Foreshey B.M., Morrison A.C., Cruz C. et al.* Dengue virus serotype 4, Northeastern Peru, 2008 // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — P. 1815–1818.
9. *Gibbons R.V., Streitz M., Babina T. et al.* Dengue and US military operations from the Spanish — American

war through today // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 4. — P. 623–630.
10. *Gjienero-Morgan I., Alerae B., Krajcar D. et al.* Autochthone Dengue fever in Groatia, August — September 2010 // Europ. Surveill., 2011. — V. 16. — P. 19805.
11. *Gubler D.J.* Dengue/Dengue hemorrhagic fever: history and current status // Novartis Found. Symp. — 2006. — V. 277. — P. 3–16.
12. *Gubler D.J., Clark G.G.* Dengue/Dengue hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem // 1995. — V. 1. — № 2. — P. 55–57.
13. *Halstead S.B., Deen J.* The future of dengue vaccines // Lancet. — 2002. — № 360. — P. 1243–1245.
14. *Hotta S.* Dengue and related arboviruses. — Kobe (Japan): Yukosha printing House, 1995. — 1152 p.
15. *Hubert B., Halstead S.B.* Dengue 1 virus and Dengue hemorrhagie fever, French Polynesia, 2001 // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 8. — P. 1265–1270.
16. *Kanukarathe N., Wahala W.M.P., Messer W.B. et al.* Severe Dengue epidemics in Sri Lanka, 2003–2006 // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 2. — P. 192–198.
17. *Kumar S.R., Patil J.A., Cecilia D. et al.* Evolution, dispersal and replacement of American genotype Dengue 2 viruses in India (1956–2005). Selection pressure and molecular clock analyses // J. Gen. Viral. — 2010. — V. 91. — P. 707–720.
18. *La Ruche G., Souares Y., Armengaud A. et al.* First two autochtonous Dengue virus infections in metropolitan France, September 2010 // Europ. surveill. — 2010. — V. 15. — P. 19676.
19. *Lee K. S., Lai Y-L., Lo S. et al.* Dengue virus surveillance for early warning, Singapure // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 5. — P. 847–849.
20. *Leshem E., Bin H., Shalom U. et al.* Risk for emergence of Dengue and Chikungunya virus in Israel // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 2. — P. 345–347.
21. *Li D.-S., Liu W., Guigon A. et al.* Ropid displacement of Dengue virus type 1 by type 4, Pacific region, 2007–2009 // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 1. — P. 123–125.
22. *Mc Elroy K.L., Santiago G.A., Lennon N.J. et al.* Endurance refuge and reemergence of Dengue virus type 2, Puerto Rico, 1986–2007 // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 1. — P. 64–71.
23. *Moi M.L., Takasaki T., Kotaki A. et al.* Importation of Dengue virus type 3 to Japan from Tanzania and Cote d'Ivoire // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 11. — P. 1770–1772.
24. *Nogueira R.M.R., Schatzmay H.G., De Filippis A.M.B. et al.* Dengue virus type 3, Brazil // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 9. — P. 1376–1381.
25. *Ooi E.E., Goh K.T., Gubler D.J.* Dengue prevention and 35 years of vector control in Singapore // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 8. — P. 887–893.
26. *Pelaez O., Guzman M.G., Kouri G. et al.* Dengue 3 epidemic, Havana 2001 // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — V. 10. — № 4. — P. 719–722.
27. *Premartna R., Pathmeswaran A., Amarasekara N.D. et al.* A clinical guide for early detection of Dengue fever and timing of investigations to detect patients likely to develop complications // Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg. — 2009. — V. 103. — P. 127–131.
28. *Radke E.G., Gregory C.J., Kintziger K.W. et al.* Degue outbreak in Key West, Florida, USA, 2009 // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 9. — P. 135–137.
29. *Rames M.-M., Tomashek K.M., Arguello D.F. et al.* Early clinical features of Dengue infections in Puerto Rico // Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg. — 2009. — V. 103. — P. 878–884.
30. *Reller M.E., Bodinayake C., Nagahawatte A. et al.* Unsuspected Dengue and acute febrile illness in rural and semi-urban southern Sri Lanka // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 2. — P. 256–263.
31. *Rovida F., Percivalla E., Campanini G. et al.* Viremic Degue virus infections in travelers: potencial for local outbreak in Northern Italy // J. Clin. Virol. — 2011. — V. 50. — P. 76–79.
32. *Schmidt-Chanasi J., Haditsch N., Schoneberg I. et al.* Dengue virus infection in traveler returning from Groatia to Germany // Euro suveill. — 2010. — V. 15. — P. 19677.
33. *Shu P.-Y., Yang C.-F., Kao J.F. et al.* Application of the Dengue virus NS1 antigen rapid test for on-site detection of imported Dengue cases at airports // Clin. Vaccine Immonol. — 2009. — V. 16. — P. 589–591.
34. *Sigueira J.B., Martelli C.M., Coelho G.E. et al.* Dengue and Dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981–2002 // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 1. — P. 41–53.
35. *Sun J., Lin J., Yan J. et al.* Dengue virus serotype 3 subtype III, Zhejang province, China // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 2. — P. 321–323.
36. *Thai K.T., Phuong H.I., Thanh-Nga T.T. et al.* Clinical, epidemiological and virological features of Dengue virus infections in Vietnames patients presenting to primary care facilities with acute undifferentiated fever // Infect. — 2010. — V. 60. — P. 229–237.
37. *Thu H.M., Lowry K., Myint T.T. et al.* Myanmar Dengue outbreak associated with Displacement of serotypes 2, 3, and 4 by Dengue 1 // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — V. 10. — № 4. — P. 593–597.
38. *Tissera H.A., Ooc E.E., Gubler D.J. et al.* New Dengue virus type 1 genotype in Colombo, Sri Lanka // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 4. — P. 2053–2055.
39. *Vasilakis N., Tesh R.B., Weaver S.C.* Sylvatic Dengue virus type 2 activity in humans, Nigeria, 1968 // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 3. — P. 502–504.
40. *Vaughn D.W., Green S.W., Kalayanarooj S. et al.* Dengue viremia titer and body response pattern, and virus

serotype correlate with disease severity // J. Infect. Dis. — 2000. — V. 181. — P. 2–9.
41. *WHO*. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. — 3rd ed. — Geneva, 2009. — P. 3–17.

2.3.10.1.2.2. Энцефалит Росио
(*Львов Д.К.*)

Вирус выделен O. Lopes и соавт. в 1975 г. во время обширной вспышки энцефалита на Атлантическом побережье штата Сан-Паулу в Бразилии [2]. Вспышка началась в апреле и продолжалась год. Всего заболело около 1 тыс. чел. Летальность составила 13%. Вспышки возникали также в 1976–1980 гг. Есть основание предполагать, что вирус и в последующие годы был активен [1]. Заболеваемость чаще наблюдалась среди рыбаков, строителей и других жителей, связанных по работе с пребыванием вне жилья. Природным резервуаром вируса являются птицы [1, 4]. Амплификатором циркуляции вируса в населённых пунктах могут быть куры [6]. Один штамм вируса выделен от комаров *Psorophora ferox* (обследовано 40 тыс. особей) [3]. Предполагается значимость в качестве переносчиков комаров *Aedes scapularis*, *Ae. serratus*.

У людей инкубационный период 7–14 сут (в среднем 12 сут). Заболевание начинается внезапной лихорадкой (91%), головной болью (94%), ригидностью шейных мышц, рвотой (5%), а также явлениями поражения ЦНС: расстройства психики (51%), менингеальные признаки (57%), неустойчивая походка (50%), потеря равновесия (29%), мозжечковый синдром (14%). Летальный исход наступает после фульминантного течения или пролонгированной комы. Летальность достигает 10% у взрослых и 30% у детей до 1 года и у лиц старше 60 лет. У 20% выживших наблюдаются последствия в виде парестезий, нарушения моторики, равновесия, слуховых и зрительных расстройств, потери памяти, нарушения функций сфинктеров [6]. Патологоанатомическое изучение выявило только нарушения ЦНС: очаговые геморрагии, микроглиальная пролиферация и воспаление, дегенерация нейронов, очаговый некроз [5].

Литература

1. *Iversson L.B., Travassos da Rosa A.P., Rosa M.D.* Occorrencia recente de infeccao humana arbovirus Rocio na regiao do Vale do Ribeira // Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paolo. — 1989. — V. 31. — № 1. — P. 28–31.
2. *Lopes de Souza O., Coimbra T.L., Sacchetta de Abreu L. et al.* of a new Arbovirus disease in Brazil. I. Isolation and characterization of the etiological agent, Rocio virus // Amer. J. Epidemiol. — 1978. — V. 107. — № 2. — P. 444–449.
3. *Lopes de Souza O., Sacchetta L., Francy D.B. et al.* Emergence of a new arbovirus disease in Brazil. III. Isolation of Rocio virus from Psorophora ferox (Humboldt, 1819) // Amer. J. Epidemiol. — 1981. — V. 113. — № 2. — P. 122–125.
4. *Monath T.P., Kemp G.E., Cropp G.F. et al.* Experimental infection of house sparrows (Passer domesticus) with Rocio virus // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1978. — V. 27. — № 6. — P. 1251–1254.
5. *Rosemberg S.* Neuropathology of St. Paulo south coast epidemic encephalitis (Rocio flavivirus) // J. Neurol. Sci. — 1980. — V. 45. —№ 1. — P. 1–12.
6. *Tiriba A., Miziara A.M., Lourenco R. et al.* Encefalite humana primaria epidemica por Arbovirus observada no litoral sul do Estado de Sao Paulo // Rev. Assoc. Med. Braz. — 1976. — V. 22. — P. 415–419.

2.3.10.1.2.3. Энцефалит Сент-Луис
(*Львов Д.К.*)

Вирус энцефалита Сент-Луис (SLEV — Sent-Luis encephalitis virus) впервые выделен L.T. Webster и соавт. в 1933 г. из мозга человека во время обширной эпидемической вспышки (более 1 тыс. случаев заболевания и 200 летальных исходов) в Сент-Луисе (США) [8]. Вирус относится к группе ЯЭ, описано 7 генетических линий (I..VI}) и 13 клайдов [7]. Заболевание эндемично для большей территории США, Мексики, Аргентины, Суринама, стран Карибского бассейна, Колумбии, юга Канады. Энцефалит Сент-Луис до внедрения в 1999 г. в Северную Америку ВЗН был наиболее значимым арбовирусным энцефалитом в Новом Свете [8, 10]. Коциркуляция обоих вирусов снижает активность циклов SLEV [12] за счёт перекрёстного иммунитета [4, 10]. В США наиболее интенсивно поражено население штатов, расположенных в субтропиках (штаты Миссури, Техас, Флорида, Калифорния, Кентукки, Канзас, Индиана). Но в некоторые годы вспышки возникают и на юге умеренного пояса

(штаты Монтана, Северная Дакота, Колорадо, Огайо, Юта, Невада, Миннесота). При вспышке в 2006 г. во Флориде обнаружена циркуляция вируса генотипа V. Подобная ситуация выявлена в Калифорнии и Техасе [9]. На востоке США, а также в Мексике, Панаме, Бразилии в последние годы циркулируют вирусы генотипа II [7, 9]. Во время вспышки заболевание охватывает от сотен до тысяч человек с 10% летальностью. Известно несколько генетических вариантов вируса в США, Центральной и Южной Америке [14]. На западе США природные очаги вируса поддерживаются дикими птицами и комарами *Culex tarsalis*, *Cx. pipiens*, *Cx. quinquefasciatus* — на Среднем Западе и на юге, *Cx. nigripalpus* — во Флориде и Карибском бассейне.

Вирус выделен от 24 видов птиц, антитела обнаружены у 55 видов. Показано участие в циркуляции летучих мышей, в организме которых вирус может сохраняться в зимний период [11]. Другой возможный вариант переживания вируса в зимний период — сохранение в зимующих имаго комаров рода *Culex* [1] и трансовариальная передача вируса у комаров [6]. Внедрение вирусных популяций в восточные и южные районы США связано с включением в циркуляцию синантропных видов птиц (домовые воробьи, голуби, куры) и комаров *Cx. pipiens* и *Cx. quinquefasciatus*. Распространению инфекции способствует строительство новых ирригационных систем. Вспышки возникают среди сельского и городского населения поздним летом — ранней осенью и развиваются обычно после того, как температура внешней среды в течение хотя бы 10 сут составляет не менее 24,0–29,5 °С [3, 13]. Возможен занос вируса во время сезонных миграций птиц. Несмотря на обширный ареал вируса, преимущественная область его активной циркуляции находится в пределах тропическо-субтропического климатического пояса с проникновением в отдельные летние сезоны в южную часть умеренного пояса. Вирус также выделен от клещей *Dermacentor variabilis*, но их роль в поддержании вирусной инфекции не изучалась.

Соотношение клинических и инаппарантных форм составляет 1:20 в возрастной группе старше 50 лет и 1:400 в детских и более старших возрастных группах (в среднем 1:250).

Начало заболевания внезапное, с лихорадкой, тошнотой, рвотой, головной болью, менингеальным синдромом. Затем появляются атаксия, нарушение речи, непроизвольное мочеиспускание, спутанность сознания, тремор. Параличи (спастические) развиваются редко [5]. Возможно молниеносное течение. В 5% случаев могут быть остаточные изменения ЦНС [5]. Известны случаи лабораторного заражения. Для изоляции вируса используются культуры клеток Vero [2].

Литература

1. *Bailey C.L., Eldridge B.F., Hayes D.E. et al.* Isolation of St. Louis encephalitis virus from overwintering Culex pipiens mosquitoes // Science. — 1978. — V. 199. — P. 1346–1349.
2. *Ciota A.T., Lovelace A.O., Ngo K.A. et al.* Cell-specific adaptation of two Flavivirus following serial passage in mosquito cell culture // Virology. — 2007. — V. 357. — P. 165–174.
3. *Day J.F.* Predicting St. Louis encephalitis virus epidemics: lessons from recent, and not so recent, outbreaks // Annu. Rev. Entomol. — 2001. — V. 46. — P. 111–138.
4. *Fang Y., Reisen W.K.* Previous infection with West Nile or St. Louis encephalitis viruses provides cross protection during reinfection in house finches // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 2006. — V. 75. — P. 480–485.
5. *Finley K.H., Riggs N.* Convalescence and sequel // In: St. Louis encephalitis / Ed. T.P. Monath. — Washington: Amer. Publ. Health Ass., 1980. — 535 p.
6. *Hardy J.L., Rosen L., Reeves W.C. et al.* Experimental transovarial transmission of St. Louis encephalitis virus by Culex and Aedes mosquitoes // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1984. — V. 33. — № 1. — P. 166–175.
7. *Kramer L.D., Chandler I.J.* Phylogenetic analysis of the envelope gene of St. Louis encephalitis virus // Arch. Virol. — 2001. — V. 146. — P. 2341–2355.
8. *Lubi J.P.* St. Louis encephalitis // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 47–58.
9. *May F.J., Li L., Zhang S. et al.* Genetic variation of St. Louis encephalitis virus // Gen. Virol. — 2008. — V. 89. — P. 1901–1910.
10. *Ottendorfer C.L., Ambrase J.H. White G.S. et al.* Isolation of genotype V St. Louis encephalitis virus in

Florida // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 4. — P. 604–606.
11. *Reeves W.C.* Overwintering of arboviruses // Progr. Med. Virol. — 1974. — V. 17. — P. 193–220.
12. *Reisen W.K., Lothrop H.D., Wheeler S.S. et al.* Persistent West Nile virus transmission and the apparent displacement St. Louis encephalitis virus southeastern California, 2003–2006 // Med. Entomol. — 2008. — V. 45. — P. 494–508.
13. *Shaman J., Day J., Stilglitz M. et al.* Seasonal forecast of St. Louis encephalitis virus transmission, Florida // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — V. 10. — № 5. — P. 802–809.
14. *Trent D.W., Monath T.P., Bowen G.S. et al.* Variation among strains of St. Louis encephalitis virus: basis for a genetic, pathogenetic, and epidemiologic classification // Ann. New York Acad. Sci. — 1980. — V. 354. — P. 219–237.

2.3.10.1.2.4. Энцефалит долины Муррея (австралийский энцефалит)

(*Львов Д.К.*)

Вирус энцефалита долины Муррея (MVEV — Murray Valley encephalitis virus) впервые выделен E.L. French в 1951 г. из мозга погибшего от энцефалита человека, относится к группе ЯЭ. Вспышки заболевания известны с 1917 г. (австралийская болезнь). Ежегодно выявляется спорадическая заболеваемость, а время от времени — эпидемические вспышки. Обнаружены различные генетические варианты вируса [3]. Заболевания и АТ к вирусу у людей, домашних и диких животных, включая птиц, найдены практически повсеместно в Австралии и Новой Гвинее [1, 5, 8]. Предполагается, что вирус ежегодно заносится в октябре–ноябре за 2–3 мес. до начала заболеваемости в районы Австралии с тропическим, субтропическим и умеренным климатом из субэкваториальных-экваториальных районов северной части материка, где происходит круглогодичная циркуляция вируса между комарами и птицами, главным образом цаплями *Nitricorax calidonicus* и другими видами птиц водно-околоводного комплекса.

Основной переносчик — комары *Culex annulirostris*, дополнительные — *Cx. bitaeniorhynchus u Aedes normanensis* [1, 9]. На модели *Ae. aegypti* продемонстрирована трансовариальная передача вируса [6]. Показана пассивная (до 200–500 км) миграция комаров с возбудителями на высоте 180–300 м [7, 8]. В поддержании природных очагов не исключена роль млекопитающих, у которых заболевание протекает без клинических признаков (динго, лоси, опоссумы, лошади, коровы, свиньи, собаки, за исключением людей).

Соотношение клинических и бессимптомных форм составляет 1:800. Летальность — 20–70%. Начало заболевания внезапное, с лихорадкой, головной болью, анорексией, рвотой, сонливостью, нарушениями психики, менингеальным синдромом, лимфоцитарным плеоцитозом в СМЖ. При дальнейшем течении патологического процесса в ЦНС развиваются судороги, нарушение сознания, вплоть до летального исхода [3, 4].

Литература

1. *Aaskov J.G., Doherty R.L.* Arboviral zoonoses in Australia // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 289–304.
2. *Bennett N.K.* Murray Valley encephalitis, 1974: clinical features // Med. J. Austral. — 1976. — V. 2. — P. 446–449.
3. *Burrow J.N., Whelan P.I., Kilburn C.J. et al.* Australian encephalitis in the Northern Territory: clinical and epidemiological features // 1987–1996 // Aus. NZ J. Med. — 1998. — V. 28. — P. 590–596.
4. *Coelen R.G., Mackenzie J.S.* Genetic variation of Murray Valley encephalitis virus // J. Gen. Virol. — 1958. — V. 69. — P. 1–3.
5. *Huppatz C., Durrhein D.N., Levi C. et al.* Etiology of encephalitis in Australia, 1997–2007 // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 9. — P. 1359–1365.
6. *Kay B.H., Carley J.G.* Transovarial transmission of Murray Valley encephalitis virus by Aedes aegypti // Austral. J. Exp. Biol. Med. Sci. — 1980. — V. 58. — № 5. — P. 501–504.
7. *Mackenzie J.S., Broom K., Smith D.W. et al.* Australian encephalitis in Western Australia and Northern Territory, 1991 // Commun. Dis. Intell. — 1991. — V. 15. — P. 294–297.
8. *Miles J.A.R., Dane D.M.S.* Further observations relating to Murray Valley encephalitis in the Northern Territory of Australia // Med. J. Aust. — 1956. — V. 43. — №. 10. — P. 389–393.
9. *Newland J., Phillips D.A., Wiemers M. et al.* Murray Valley encephalitis virus infections in Queensland // Commun. Dis. Intell. — 1991. — V. 15. — P. 447.

2.3.10.1.2.5. Японский энцефалит
(*Львов Д.К., Дерябин П.Г.*)

Вирус японского энцефалита — ВЯЭ (JEV — Japanese encephalitis virus) — впервые выделен H. Hayashi в 1933 г. от человека, умершего от энцефалита. Эпидемии в Японии известны с 1903 г. («иошиварская простуда»). До 1966 г. вспышки возникали в Японии ежегодно с охватом 1200–2700 больных. Позднее заболеваемость стала резко снижаться до десятков эпизодов, а в 1970–1980-х годах упала до единичных случаев в год. Главной причиной послужило резкое снижение численности основных переносчиков — комаров *Culex tritaeniorhynchus* в результате уменьшения рисосеяния, загрязнения воды в местах выплода промышленными отходами. Известное значение имеет массовая вакцинация, ежегодно проводимая среди детей школьного возраста, и изменение структуры свиных ферм, где доступность этих животных — амплификаторов циркуляции вируса для нападения комаров резко снизилась. Вся территория Японии, за исключением северной части о. Хоккайдо [21], эндемична, но основное число заболеваний регистрируется в районе островов внутреннего моря, а также в Токио и прилегающих префектурах [12]. ЯЭ считается серьёзной проблемой в 20 странах Юго-Восточной Азии и Океании [7]. Последние годы ежегодно выявляется более 50 тыс. случаев с 20% летальностью [7]. Заболеваемость ежегодно возрастает в Бангладеш, Индонезии, Лаосе, Мьянма, КНДР, Пакистане [7, 11].

В последнее время ситуация всё более ухудшается в странах Юго-Восточной Азии с развитым рисосеянием. Наибольший риск заболевания отмечается в КНР, Непале, Шри-Ланке, Таиланде [25], Лаосе, Вьетнаме (3–5‰ ежегодно). Инфекция по своей значимости занимает 1-е место среди других эндемичных энцефалитов, потенциально угрожая почти 50% населения планеты [12]. Заболевание особенно интенсивно поражает воинские контингенты, как это было в американской армии во время концентрации войск на о. Окинава [12], в наших войсках в период военного столкновения в районе оз. Хасан на юге Приморского края.

Циркуляция вируса в экваториально-субэкваториальном климатическом поясе круглогодичная, а в тропическом, субтропическом, умеренном поясах — сезонная с пиком в конце лета — осенью. В субтропические и районы умеренного климата вирус заносится из экваториального и тропического поясов во время весенней миграции птиц.

В природном цикле циркуляции вируса основное значение имеют птицы водно-околоводного комплекса, особенно цапли. Вероятен регулярный занос вируса с перелётными птицами из эндемичных территорий с круглогодичной циркуляцией в районы южной части умеренного пояса, в частности на территорию юга Приморского края (к югу от оз. Ханка). Занос возбудителя на сотни километров возможен и с заражёнными комарами, перемещаемыми воздушными массами, особенно в областях с муссонным климатом, например в Австралии через Торресов прол. [10, 16, 20]. Птицы заносят вирус из природных в синантропные биоценозы, где благодаря комарам *Culex tritaeniorhynchus*, охотно нападающим на птиц, свиней, человека, в циркуляцию включаются синантропные виды птиц и домашние животные, прежде всего свиньи [21], которые служат амплификатором циркуляции вируса. У свиней развивается инаппарантная или клинически выраженная форма с явлениями энцефалита и летальным исходом инфекция, с виремией, достаточно высокой для заражения комаров. Такая эпизоотия среди являющихся амплификаторным хозяином вируса свиней служит предпосылкой развития эпидемической вспышки, прежде всего среди сельского населения, но часто и среди горожан. АТ выявлены у диких кабанов (83%), у енотов (59%) [20], у собак (17%) [21]. На юге Китая вирус выделен от летучих мышей *Rousettus leschnaulti* и *Murina aurata* [27], выявлены АТ [5]. Сохранение вируса в летучих мышах может служить одним из механизмов его круглогодичной циркуляции в природных очагах с активизацией в весенне-летние месяцы и последующей амплификацией в летне-осеннем сезоне.

Около 30 видов комаров способны передавать вирус, но лишь несколько являются эф-

фективными переносчиками. В Японии, на Филиппинах, Корейском п-ве, в КНР, на Индокитайском п-ве (за исключением Малайзии), в Индонезии, Шри-Ланке, Индии, Непале основные переносчики — комары группы *Cx. vishnui* (в частности, *Cx. tritaeniorhynchus*), а дополнительные — *Cx. vishnui* в Индии, Таиланде, на юге Китая; *Cx. fuscocephala* — в Малайзии, Таиланде, на юге Китая; *Cx. gelidus* — в Индонезии, Таиланде, Вьетнаме; *Cx. annulus* — на юге Китая. Индекс заражённости вирусом достигает у *Cx. tritaeniorhynchus* 1:200 (имаго) и 1:30 000 (личинки), у *Cx. vishnui* и *Cx. gelidus* — 1:550 (имаго). Развитие эпидемии обычно наступает вслед за обильными осадками и длительным подъёмом температуры внешней среды не ниже 25 °С (в пределах 25–32 °С) [21]. Соотношение клинических и бессимптомных форм 1:300–1:1000, хотя в Индии в 1970–1980-х годах это соотношение было 1:20–1:30.

Генетические предшественники вируса имели индонезийскую природу, затем они эволюционировали в шесть генотипов [17]. Генотип III наиболее широко распространён в умеренном поясе и наиболее часто ассоциирован со вспышками в Восточной и Юго-Восточной Азии. Генотип I, ведущий начало из Индонезии, циркулирует в Таиланде и Камбодже в 1970-х годах, в Южной Корее и Японии — в 1990-х годах, полностью заменив генотип III [28]. В Японию генотип I проник двумя путями — из Юго-Восточной Азии и с материкового Китая [18, 26]. От генотипа I свободны островные территории — Филиппины и Тайвань, где циркулирует генотип III. Генотип I ВЯЭ на Тайване появился в 2008 г. Эволюция вируса привела к появлению в 2009–2010 гг. новых двух субкластеров, заместивших генотип III. До последнего времени Цинхай-Тибетское плато (Тибет, КНР) было свободно от ВЯЭ, но в августе 2009 г. вирус изолировали из комаров *Cx. tritaeniorhynchus* [15]. У 33% поросят нашли специфические противовирусные IgM. В Индии ежегодно выявляется более 2 тыс. случаев ЯЭ. До 2007 г. на всей территории циркулировал генотип III. Но во время эпидемии в сентябре–ноябре 2009 г. уже циркулировал в основном генотип I [8]. В районах Непала на северной границе с Индией ЯЭ известен с 1978 г. С тех пор ежегодно наблюдалось возникновение значительных вспышек [3]. Продолжается циркуляция вируса на севере Австралии [10, 24].

Клиническая картина варьирует от лёгких лихорадочных форм до синдрома энцефалита. Начало внезапное с лихорадкой (80%), головной болью, рвотой (24%), симптомом поражения ЦНС (чаще всего гемиплегия и нарушение артикуляции) — в 12% случаев, а в разгар болезни — в 25, 62 и 65% случаев соответственно. Примерно $^1/_3$ больных с нарушениями ЦНС полностью выздоравливает [95]. При летальных исходах, которым предшествует развитие нарушения сознания — вплоть до комы (20–44% от общего числа больных) — смерть наступает в $^2/_3$ случаев на 1-й неделе, в $^1/_4$ — на 2-й неделе, в остальных случаях — до 1 мес. от начала заболевания. У перенёсших заболевание нередко наблюдаются резидуальные явления в виде параличей и нарушений психики [9].

Для иммунизации людей используются инактивированные вакцины [1, 2, 6, 7, 22, 23], для иммунизации свиней и лошадей — живые [14]. Для снижения распространения эпидемии среди людей проводят вакцинацию свиней и защиту их от нападения комаров, обработку мест выплода комаров инсектицидами, используют индивидуальные средства защиты от комаров (репелленты, накомарники, пологи и т.п.). Массовая вакцинация проводится с успехом в Японии, Южной Корее, Китае, Индии [2, 6, 7, 9, 22, 23]. Живая вакцина на основе китайского штамма SA 14-22 включена в КНР и Южной Корее и других странах в обязательную программу расширенной иммунизации детей [2, 6, 9, 11, 22, 23].

Литература

1. *Логинова Н.В., Дерябин П.Г., Тихомиров Е.Е. и др.* Инактивированная культуральная вакцина для профилактики японского энцефалита (экспериментально-лабораторная схема производства и контроля) // Вопр. вирусол. — 2007. — № 3. — С. 26–29.
2. *Beasley D.W.C., Lewthwaite P., Solomon T.* Current use and development of vaccines for Japanese encephalitis // Expert Opin. Biol. Ther. — 2008. — V. 8. — P. 95–106.

3. *Bhattachan A., Amatya S., Sedai T.R. et al.* Japanese encephalitis in hill and mountain districts, Nepal // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 10. — P. 1691–1692.
4. *Chen Y.-Y., Fan Y.-C., Tu W.-C. et al.* Japanese encephalitis virus genotype replacement, Taiwan, 2009–2010 // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 12. — P. 2354–2356.
5. *Cui J., Counor D., Sheen D. et al.* Detection of Japanese encephalitis virus 2008 — antibodies in bats in southern China // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — V. 18. — P. 1007–1011.
6. *Elias C., Okwo-Bele J., Fisher M.* A strategic plan for Japanese encephalitis control by 2015 // Lancet Infect. Dis. — 2009. — V. 9. — P. 7
7. *Erlanger T.E., Weiss S., Keiser J. et al.* Past, present and future of Japanese encephalitis // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — P. 1–7.
8. *Fulmali P.V., Sapkal G.N., Athawale S. et al.* Introduction of Japanese encephalitis virus genotype I, India // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — V. 10. — № 2. — P. 319–321.
9. *Halstead S.B.* Japanese encephalitis // In: Vaccines: a biography / Ed. A.W. Artenstein. — New York: Springer, 2010. — P. 317–334.
10. *Hanna J., Ritchie S., Philips D.A. et al.* An outbreak of Japanese encephalitis in the Torres Strait, Australia, 1995 // Med. J. Austral. — 1996. — P. 256–260.
11. *Hills S.L., Phillips D.C.* Past, present and future of Japanese encephalitis // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 8. — P. 11333.
12. *Hoke C.H., Gingrich J.B.* Japanese encephalitis // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 59–69.
13. *Huang J.H., Lin T.H., Teng H.J. et al.* Molecular epidemiology of Japanese encephalitis virus, Taiwan // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 16. — P. 876–878.
14. *Konishi F., Pincus S., Paoletti E. et al.* A highly attenuated host range — restricted vaccinia Virus strain, NUVAC encoding the PRM, E, and NS1 agents of Japanese encephalitis virus prevent JEV viremia in swine // Virology. — 1992. — V. 190. — № 1. — P. 454–458.
15. *Li Y.-X., Li M.-H., Fu S.-H. et al.* Japanese encephalitis, Tibet, China // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 5. — P. 934–936.
16. *Mackenzie J.S.* Emerging viral diseases: an Australian perspective // Emerg. Infect. Dis. — 1999. — V. 5. — № 1. — P. 1–8.
17. *Morita K.* Molecular epidemiology of Japanese encephalitis in East Asia // Vaccine. — 2009. — V. 27. — P. 7131–7132.
18. *Nabeshima T., Loan H.T., Inoue . et al.* Evidence of frequent introductions of Japanese encephalitis virus from South-East Asia and continental East Asia to Japan // J. Gen. Viral. — 2009. — V. 90. — P. 827–832.
19. *Nitatpattana N., Dubot-Peres A., Gouilh M.A. et al.* Change in Japanese encephalitis virus distribution, Thailand // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — P. 1762–1765.
20. *Ritchie S.A., Phillips D., Broom A. et al.* Isolation of Japanese encephalitis virus from Culex annulirostris mosquitoes in Australia // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1997. — V. 56. — P. 80–84.
21. *Shimoda H., Ohno Y., Mochizuki M. et al.* Dogs as sentinels for human infection with Japanese encephalitis // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — P. 1137–1139.
22. *Tandan J.B., Ohrr H., Sohn Y.M. et al.* Single dose of Sa 14-14-2 vaccine provides long-tern protection against Japanese encephalitis; a case-control study in Nepal children 5 years after immunization // Vaccine. — 2007. — V. 25. — P. 5041–5045.
23. *Tauber E., Dewasthaly S.* Japanese encephalitis vaccines-needs, flaws and achievements // Biol. Chem. — 2008. — V. 389. — P. 547–550.
24. *Van den Hurk A.F., Ritchie S.A., Johansen C.A. et al.* Domestic pigs and Japanese encephalitis virus infection, Australia // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 11. — P. 1736–1738.
25. *Van den Hurk A.F., Ritchie S.A., Mackenzie J.S.* Ecology and geographical expansion of Japanese encephalitis virus // Annu. Rev. Entomol. — 2009. — V. 54. — P. 17–35.
26. *Wang H., Li Y., Liang G.* Japanese encephalitis in mainland China // Jpn. J. Infect. Dis. — 2009. — V. 62. — P. 331–336.
27. *Wang J.-L., Pan X.-L., Zhang H.-L. et al.* Japanese encephalitis viruses from bats in Yunnan, China // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 6. — P. 939–942.
28. *Yun S.M., Cho J.E., Ju Y.R. et al.* Molecular epidemiology of Japanese encephalitis virus circulating in South Korea, 1983–2005 // Virol. J. — 2010. — V. 7. — P. 127.

2.3.10.1.2.6. Лихорадка Западного Нила

(*Колобухина Л.В., Львов Д.Н.*)

Прототипный штамм вируса Западного Нила — ВЗН (WNV — West Nile virus) — B956 выделен в 1937 г. в провинции Западный Нил в Уганде от больного с лёгкой лихорадкой. Штамм Eg101, изолированный из крови клинически здорового ребёнка в Египте, является топотипным для африканской группы и обычно используется в исследованиях. Вирус относится к группе ЯЭ, по сравнению с другими флавивирусами обла-

дает наиболее широким антигенным спектром и гипотетически считается наиболее древним представителем рода.

Ареалы вируса в России и за рубежом занимают огромные территории в пределах экваториального, тропического и умеренного (южная часть) климатических поясов в Африке, Европе, Америке, Азии иАвстралии.

Африка. Трудно найти на этом континенте страну или ландшафт, где не было бы вирусологическими и серологическими методами выявлено циркуляции ВЗН. Изоляция этого вируса от многих видов птиц, комаров, иксодовых и аргасовых клещей, домашних животных и людей свидетельствует о широкой экологической пластичности вируса и, следовательно, о больших возможностях адаптации возбудителя к различным экологическим условиям. На континенте циркулируют два генотипа: 1-й (доминирующий) и 2-й, а также их многочисленные варианты. Распространение генотипов ВЗН в основном не коррелирует с географическими и экологическими параметрами.

Спорадическая заболеваемость и эпидемические вспышки постоянно происходят в разных странах континента, особенно в ЮАР, где в 1974 г. после активного дождевого сезона возникла эпидемическая вспышка среди по крайней мере 3 тыс. человек. Лишь в последние 10–15 лет по отчёту Института Пастера вспышки были отмечены в Алжире (1994 г. — более 50 случаев, 8 летальных; 1997 г. — 173 случая), Тунисе (1997–2003 гг. — 173 случая), Марокко (1996 и 2002 г. — заболеваемость среди людей и лошадей), Сенегале (1993), Кении (1998) [4]. Широкое распространение вируса по территории континента и вовлечение в циркуляцию большинства видов местных и перелётных птиц обусловливают возможность заноса вируса во время весенних миграций по путям перелёта и в места гнездовий птиц в Южную Европу, на юг Западной Сибири. Большая часть птиц, гнездящихся и пролетающих через дельту Волги, перезимовывает на африканском континенте [6]. Таким образом, Африка имеет определяющее значение в возможности заноса 1-го и 2-го генотипов ВЗН на юг Сибири и в европейскую часть России.

Азия. Из азиатских стран наибольшее значение имеет индостанский субконтинент, где циркулирует своеобразный 3-й генотип вируса [4], прототипный штамм которого выделен от комаров *Culex vishnui* в Юго-Восточной Индии. Заболеваемость людей выявлена в Индии, Пакистане и Израиле. Учитывая, что большая часть птиц из Западной, частично Восточной, Сибири улетает на зимовку в Индию и другие страны Южной Азии, вероятность заноса оттуда ВЗН, особенно его 3-го генотипа, достаточно велика. Эпидемические вспышки и спорадическая заболеваемость, связанные с 1-м генотипом вируса, регулярно возникают в Израиле по крайней мере с 1958 г. Вспышки наблюдались в 1999–2000 гг. [24]. В Южной Корее циркуляция вируса не выявлена [53].

В Австралии и Океании циркулируют разновидности (Кунджин и др.) 1-го генотипа ВЗН, занос которых во время весенних миграций птиц, гнездящихся в Восточной Сибири и на Дальнем Востоке, на территорию России исключить нельзя [4, 6]. Циркуляция варианта вируса Кунджин продолжается. В 2011 г. выявлена эпизоотия в Новом Южном Уэльсе среди лошадей [28].

Европа. В Центральной Европе было известно лишь о двух изолятах вируса: в 1972 г. в Западной Словакии от комаров *Aedes cantans* и в Чехии, вблизи австрийской границы, в 1997 г. от комаров *Ae. vexans*, *Ae. cinereus*, *Cx. pipiens*. АТ выявлены здесь у 1,4–9,7% птиц, в первую очередь у ворон, галок, горлиц, пустельги, уток, лысух, дроздов.

В 1996 г. в Италии (пров. Тоскана) в период эпидемии среди птиц — особенно дроздов (*Turdus merula*), а затем в 2001 г. в Австрии изолирован близкий к ВЗН вирус Усуту. Позднее этот вирус был выявлен в Венгрии, Швейцарии и Германии [52].

Территории стран Южной Европы практически все эндемичны по ВЗН [31, 32]. Особенно трагические события развернулись в Румынии, где в июле–октябре с пиком в конце августа — начале сентября 1996 г. на юго-востоке страны в южном течении Дуная возникла эпидемическая вспышка, охватившая семь административных территорий, включая Бухарест. Заболе-

ваемость достигла 12,4‰. Госпитализировано 835 больных с явлениями поражения ЦНС. Число лихорадящих больных было по крайней мере в 10 раз больше, а число инфицированных — в 100–300 раз. Вспышка растянулась до 2000 г. [30]. Это свидетельствует о развитии городской эпидемической формы заболевания. Вирус отнесён к 1-му генотипу и, вероятно, занесен с птицами из Африки. Распространение ЛЗН в Европе указывает на особенно высокий риск возникновения эпидемических вспышек в дельтах крупных рек — Роны во Франции, Дуная в Румынии, через которые пролегают основные миграционные пути птиц, зимующих в Африке [6]. Активность ВЗН в Европе проявляется вплоть до последнего времени в Италии [29, 45], Греции [42, 43], Испании [50], Польше [32], Чехии [31], Франции. Выявлен импорт самолётом заражённых комаров в Великобританию из США [16].

Америка. До 1999 г. американский континент был свободен от вируса. Занос, по всей видимости, произошёл с инфицированными комарами из портов Средиземного или Чёрного моря в трюмах кораблей [4]. В конце июля — сентябре 1999 г. с пиком во второй половине августа в Нью-Йорке и его окрестностях в общей сложности выявлено 56 случаев заболевания людей, из которых семь были с летальным исходом (12,5%). Вирус обнаружен у комаров *Culex* spp. и *Ae. vexans*, отловленных в сентябре–октябре в Нью-Йорке, штатах Нью-Джерси и Коннектикут. Положительные результаты с помощью ОТ-ПЦР получены при обследовании мозга погибших птиц, прежде всего у ворон, а также чаек, аистов, цапель, уток, кукушек, голубей, соек, малиновок, ястребов, орлов. Изоляты оказались генетически сходны, относились к 1-му генотипу и близки штаммам, изолированным в 1996 г. в Румынии и в 1998 г. в Израиле [18]. На следующий год вирус, будучи занесен через Атлантическое миграционное русло в период осенней миграции 1999–2001 гг., был обнаружен во Флориде и на Каймановых о-вах, откуда весной 2002 г. распространился на восточную часть США через Центральное и Миссисипское миграционные русла, к 2002 г. попал в центральные районы США, Южную Канаду, а осенью 2002 г. — в Мексику, на Ямайку и в другие страны Карибского бассейна, Центральную и Южную Америку (на Кубу, в Гватемалу, на архипелаг Малых Антильских о-вов), а в США — через Тихоокеанское миграционное русло к 2004 г. (в Калифорнию). К 2003–2004 гг. практически вся территория США, Южной Канады, стран Латинской Америки стала эндемичной с высокой заболеваемостью и смертностью [26]. Наибольшая заболеваемость в США выявлена в районе прерий в штатах Северная и Южная Дакота, Небраска [30, 46]. Число заболевших в отдельные годы достигало 4–9 тыс. человек. За период 1999–2006 гг. в США переболело более 16 тыс. чел., из которых более 600 (4%) умерло, а экономический ущерб исчисляется миллиардами долларов [17, 23]. В Америке активная циркуляция вируса продолжается [22, 48]. Рост заболеваемости отмечен в штатах Луизиана и Миссисипи после урагана Катрина [25]. Заражение людей, проживающих в непосредственной близости от колонии пеликанов *Pelicanus erythrorhynchos* в Монтане, среди которых происходит амплификация инфекции, в 5 раз выше, чем в других местностях [33]. В морском парке в Техасе гибель с явлениями энцефалита возникла среди китов *Orcinus orca* [35], а до этого полиэнцефаломиелит выявлен у тюленей *Phoca vitulina*. В Техасе обнаружены три новых генетических клайда, что свидетельствует о продолжающейся эволюции вируса на американском континенте [39]. В 2012 г. вновь наступило обострение эпидемиологической ситуации с большим числом летальных исходов. В Техасе даже объявлен режим чрезвычайной ситуации.

Африка. Продолжается высокая активность вируса на африканском континенте, откуда ежегодно происходит во время весенних миграций птиц занос инфекции в Европу. Выявляются новые очаги инфекции, например в Марокко, где наблюдается заболеваемость среди людей и лошадей, а 3,5% птиц имеют антитела к вирусу [27]. В ЮАР также отмечены случаи, в том числе с летальными исходами [51].

Бывший СССР, РФ. Исходя из многочисленных исследований, проведённых в бывшем СССР, ареал ВЗН охватывал Молдавию,

Украину, Белоруссию, Армению, Азербайджан, Грузию, Казахстан, Таджикистан, Киргизию, Узбекистан, Туркменистан, юг европейской части России (ландшафтные пояса пустынь, полупустынь, степи, лесостепи и Западной Сибири) [4, 5, 37].

Первые данные по изоляции вируса приведены по материалам, собранным в Астраханской обл. в 1963 г. (клещи *Hyalomma marginatum*) и в Азербайджане от чёрного дрозда (*Turdus merula*) и поползня (*Sitta europea*), а позднее — от серебристой чайки (*Larus argentatus*) и паразитирующих на ней клещей (*Ornithodorus coniceps*) [6]. Заболеваемость выявлялась в Казахстане и Среднеазиатских республиках, на Украине, в Азербайджане, Астраханской обл. Особенно активно проводились исследования в Астраханской обл. — вирусологические, энтомологические, зоолого-орнитологические, эпидемиологические [2]. В период, предшествовавший возникновению эпидемической вспышки, в области ежегодно регистрировалась заболеваемость ЛЗН [2]. *По данным серологического исследования* в рамках мониторинга Центра экологии вирусов и его опорных баз, которыми были охвачены более 14 тыс. людей и около 4 тыс. домашних и диких животных на территории 8 разных физико-географических стран, 5 ландшафтных поясов, 9 экономических районов, включающих 35 областей, краёв и республик, *определена заражаемость ВЗН*. Особенно велик риск заражения в пустынных районах Северного Прикаспия, вдоль долин крупных рек. В свете этих данных возникновение в 1999 г. эпидемической вспышки ЛЗН закономерно [5].

Основные эпидемические события в 1999 г. развернулись на юге Волгоградской обл., где число только лабораторно подтверждённых случаев ЛЗН достигло 500 чел. при смертности около 9%. Основываясь на результате серологического обследования населения до и после эпидемии, предположили, что истинное число больных было в 3–10 раз больше, а число инфицированных превысило 200 тыс. чел. [7]. Существенное превышение заболеваемости в Волгоградской обл. в сравнении с Астраханской, вероятно, объясняется высокой иммунной прослойкой среди населения территорий с наиболее высоким риском заражения в дельте Волги. Новый существенный рост заболеваемости с летальными исходами возник летом 2012 г. ВЗН, как и все арбовирусы, передаётся позвоночным хозяевам через укус при кровососании членистоногими переносчиками. Основное эпидемиологическое значение имеют комары (*Diptera*, *Culicidae*) по крайней мере 43 видов, преимущественно рода *Culex*. Установлена на низком уровне (0,3–0,6%) трансовариальная передача вируса у заражённых интраторакально комаров *Cx. tritaeniorhynchus*, *Ae. aegypti*, *Ae. albopictus*. Вряд ли этот механизм имеет существенное значение в циркуляции вируса в природе [30]. В США вирус выделен от многих видов комаров родов *Culex*, *Coquillettidia*, *Culiseta*, *Aedes* [14, 17, 30]. Одни виды рода *Culex* (*Cx. pipiens*, *Cx. restuans*) являются абсолютными кровососами птиц, обеспечивая циркуляцию вируса в природных и антропогенных биоценозах, другие (*Cx. salinarius*) пьют кровь и у птиц, и у млекопитающих, в том числе у человека, являясь поэтому эпидемиологически значимыми переносчиками [40].

На модели *Cx. tarsalis* активного переносчика вируса в Калифорнии показано влияние температуры внешней среды на эффективность трансмиссивной передачи возбудителя. Высокая способность к трансмиссивной передаче вируса комарами *Cx. restuans* (100%) и *Cx. salinarius* (56%) была подтверждена в условиях лабораторного заражения. Умеренная способность к передаче вируса через укус установлена у *Cx. quinquefasciatus* и *Cx. nigripalpus*, а у *Coquillettidia perturbans* она не выявлена. При 10^7 БОЕ/мл комары заразились в 74–100% случаев, а при 10^5 БОЕ/мл — в 0–36% [49]. У больных людей уровень виремии был максимально 10^3 БОЕ/мл. Поэтому заражение комаров на людях маловероятно. Инфицированность комаров, по данным полевых исследований, достигала 0,07–5,70% случаев [14, 17, 30].

Во время эпидемической вспышки в 1996 г. в Румынии основное эпидемиологическое значение, по крайней мере в антропогенных биоценозах, имели комары *Cx pipiens*. Естественно, что в различных экосистемах то или иное зна-

чение в эпизоотологии и эпидемиологии имеют разнообразные виды комаров. В Эфиопской зоогеографической области (Египет, ЮАР, Израиль) основную роль играют *Cx. univittatus*, что показано в полевых наблюдениях и при экспериментальном изучении. Несколько меньшее значение в этом регионе имеют *Cx. pipiens и Cx. neavei*. Установлено определённое влияние величины внешних температур на скорость размножения вируса в комарах. При заражении вирус накапливается в слюнных железах комаров в количествах, достаточных для передачи вируса через укус, при температуре 14 °С через 58 сут, при 18 °С — через 22 сут, при 23,5–30,0 °С — через 11–15 сут [44]. Очевидно, что лишь на территориях с температурой 24–30 °С на протяжении по крайней мере 2 мес. (минимальный период, обеспечивающий активную циркуляцию вируса) возможно устойчивое сохранение сезонных очагов. Во Франции выявлена важная роль *Cx. modestus* в качестве переносчика. В Израиле экспериментально установлена эффективная передача вируса комарами *Cx. pipiens molestus*. Этот вид может иметь серьёзное эпидемическое значение в городах, где он способен выплаживаться в подвалах домов, причём яйца самки начинают откладывать без питания кровью, используя для их формирования белковые субстанции, имеющиеся в подвальных водах. Именно с заражением *Cx. pipiens molestus*, завезенными в США в трюмах кораблей, могла произойти в 1999 г. интродукция ВЗН на американский континент [4, 15]. Этот вид очень агрессивен по отношению к человеку и одновременно обладает выраженной орнитофильностью. В Индии и Пакистане основные переносчики — комары комплексов *Cx. vishnui*, *Cx. quinquefasciatus*, *Cx. tritaeniorhynhus*, *Cx. fatigans*. Комары рода *Culex* перезимовывают в стадии имаго. Вирус выделен в США в зимнее время от напитавшихся осенью кровью самок [41]. Это один из возможных, наряду с сохранением вируса в клещах, механизмов сохранения вируса в зимнее время и создания устойчивых природных и антропогенных очагов инфекции.

ВЗН неоднократно выделяли от иксодовых и, особенно часто, аргасовых клещей. Их роль в сохранении вируса в межэпидемический период доказана многократно в полевых и экспериментальных исследованиях. Вирус был выделен в Египте от клещей *Argas hermanii*, собранных зимой. Показано возникновение стойких очагов на юге бывшего СССР за счёт адаптации вируса к клещам *Ornithodoros coniceps*, обитающих в гнездовьях чаек и крачек в бассейне Каспийского моря [6]. После окончания гнездового периода птицы, в том числе заражённые ВЗН, разлетаются по руслам рек, разнося вирус по речным долинам, где в циркуляцию включаются комары, создавая предпосылки для развития эпизоотических и эпидемических вспышек.

Позвоночные. Основное значение в циркуляции вируса в природных очагах среди позвоночных животных имеют птицы. В разных частях ареала, в том числе и в России (и в бывшем СССР), вирус многократно выделяли от птиц, принадлежащих к различным отрядам, семействам, родам, видам [6]. Особое значение имеют врановые птицы, прежде всего грачи, вороны, сойки (наземный комплекс). Среди американских ворон *Corvus brachyrhynchos* в отличие от европейского подвида *C. corone* наблюдается массовая гибель уже в период развития эпизоотии, предшествующей началу эпидемического периода [20]. Массовая гибель ворон положена в основу системы раннего оповещения в США о предстоящем обострении эпидемической ситуации.

Хроническая инфекция позвоночных, прежде всего птиц, с хронически возникающей виремией, наряду с перезимовыванием вируса в членистоногих переносчиках — ещё один из возможных механизмов существования вируса ЛЗН в межэпизоотический период [6]. Существенное значение в антропогенных биоценозах помимо врановых могут иметь и другие виды наземного комплекса, в частности голуби [13]. Млекопитающие не играют, вероятно, значимой роли в поддержании природных очагов ЛЗН. Как показали экспериментальные исследования, возникающий у них уровень виремии недостаточен для эффективного заражения комаров. Имеются исключения из этого правила: мадагаскарские лемуры, молодые американские аллигаторы *Alligator mississippiensis*, озёрная ля-

гушка *Rana ridibunda*. АТ к вирусу в США найдены у енотов (19%), опоссумов (20%), койотов (27%), лисиц (14%) [30].

Среди домашних животных особое значение имеют лошади, у которых возникает выраженная клиническая картина в форме лихорадки с явлениями менингоэнцефалита и частым смертельным исходом. Смертность достигает 30% и более.

Клиническая картина. Принято считать, что примерно у 80% инфицированных людей заболевание протекает инаппарантно с благоприятным исходом и выработкой иммунитета. По наблюдениям за 656 больными в 2003 г. в штате Колорадо (США) лихорадочная картина выявлена в 81% случаев, менингеальная — в 13%, энцефалитическая — в 6%. По расчётным данным, только в 2004 г. в США было инфицировано около 1 млн человек [19]. У 20% инфицированных возникает лихорадочное заболевание с длительностью 5–7 сут и благоприятным исходом и лишь у 1% инфицированных отмечаются поражения ЦНС в виде менингитов и энцефалитов. Из 16,7 тыс. больных в США (1999–2004) 7 тыс. имели нейроинвазивную форму; 9,3 тыс. — лихорадочную; 0,4 тыс. — другие формы. Смертность колебалась по годам в пределах от 11–14% (1999–2001) до 2,7% (2003), в среднем 4%. Чаще параличи со смертельным исходом возникали у больных в возрасте 60–89 лет [47]. Длительность виремии составляла в среднем 6,9 сут, в ряде случаев — до 10 и даже 28 сут.

Широкое распространение инфекции определяет опасность передачи вируса с донорской кровью. Только в 2003 г. было выявлено около тысячи доноров с виремией, что побудило ввести обязательное исследование донорской крови на специфические противовирусные IgM. Описана передача вируса через материнское молоко, при трансплантации органов, при внутриутробном и лабораторном заражении [30].

Инкубационный период 3–6 сут. Начало внезапное, с подъёмом температуры тела до 38–40 °С, головной болью, чаще в лобной части, сухостью в глотке, миалгией, артралгией, конъюнктивитом, в 50% случаев с макулопапулёзной или розеолёзной сыпью, распространяющейся с туловища к конечностям и голове, лимфаденопатией, диареей, респираторными симптомами, явлениями гепатита [7]. Клиническая картина может варьировать в различных географических регионах. Выздоровление обычно полное, но часто (60%) сопровождается длительной (до года и более) миалгией и слабостью [34]. У лиц пожилого возраста период полного выздоровления обычно затягивается. Смертность среди клинических случаев с явлениями поражения ЦНС, как правило, не превышает 1% [14], однако в Румынии в 1996–1997 гг. она достигала 10%, в Волгоградской обл. в 1999 г. — 9%, в США — 4–9%. Большинство летальных исходов отмечается у больных старше 50 лет, у которых развился энцефалит. Даже в случае выздоровления остаточные явления в виде вялых параличей выявляются до 12 мес. и более. У 32 пациентов с параличами в 84% случаев обнаружен полиомиелитоподобный синдром, в 13 — подобный Гийена—Барре [34, 47].

Через 4 мес. 9% больных скончались с признаками дыхательной недостаточности, у других наблюдались серьёзные остаточные явления, в основном закончившиеся к концу однолетнего наблюдения. По данным изучения вспышки в 1999 г. в Волгоградской обл., 17% больных перенесли лихорадочную форму, 59% — менингит, 24% — менингоэнцефалит. Длительность лихорадочного периода была от 1 до 28 сут, в среднем 9 сут; у 22% больных отмечалась вторая температурная волна на 7–8-е сутки с продолжительностью 3–11 сут, в среднем 3,5 сут. Головная боль продолжалась 1–30 сут, в среднем 5 сут с максимумом на 4–6-е сутки. У 42% больных отмечена рвота, у 10% — миалгия. Сыпь была у 8% больных, появлялась на 5–6-е сутки. Чаще сыпь локализовалась на туловище и конечностях, реже — на лице. У 20% больных развивались катаральные изменения в носоглотке, которые не исчезали около 6 сут. Ригидность мышц затылка у больных с поражением ЦНС выявлена в 85% случаев с длительностью в среднем 7 сут. Симптом Кернига наблюдался у 50% больных, симптом Брудзинского — у 14%, судорожный синдром — у 3,5%, нарушение сознания — у каждого пятого, а полная утрата сознания — у 4%. Расстройство мышления выяв-

лено в 10% случаев, парезы черепно-мозговых нервов — в 6%, верхних конечностей — в 3%, с продолжительностью около 2 нед. У 14,5% больных отмечен общий тремор, у 4,5% — нистагм, у 22% — сонливость, у 6,5% — поражение ЖКТ [7, 11]. Стёртая форма протекает в виде 1–2-дневной лихорадки с длительной астенизацией. ЛЗН без поражения ЦНС развивается как острое лихорадочное заболевание с общетоксикационным синдромом: двухнедельная лихорадка, упорная головная боль, миалгия, гиперемия и зернистость слизистых оболочек мягкого и твёрдого нёба, рвота, анорексия, гиперестезия кожи.

Полученные результаты по Астраханской области указывают на наиболее высокие показатели риска заражения в антропогенных биоценозах среднего пояса дельты Волги по сравнению не только с другими экосистемами в Астраханской обл. (верхний пояс дельты, верхний и нижний пояса Волго-Ахтубы), но и юга России, а также зарубежных стран, эндемичных по ЛЗН. В среднем поясе дельты Волги популяционный иммунитет достигает среди жителей западного сектора 31,1 ± 2,2%, центрального — 22,0 ± 2,5%, восточного — 17,3 ± 1,4%, в среднем — 26,9 ± 1,4% [3, 9, 10]. Такой высокий процент лиц с иммунной защитой, составляющий среди возрастной группы 41–50 лет 40%, объясняет относительно небольшую заболеваемость ЛЗН среди местного населения при очень высоком в среднем поясе дельты риске заражения.

Данные обследования на ВЗН с помощью ОТ-ПЦР свидетельствуют о широком вовлечении птиц наземного комплекса, особенно врановых, в циркуляцию ВЗН в антропогенных биоценозах среднего пояса дельты, а в природных биоценозах — водных и околоводных видов, особенно бакланов [1, 8, 10]. В отличие от ситуации в США, где регистрируется очень высокая смертность ворон *C. brachyrhynchos*, подобного в среднем поясе дельты Волги среди местного вида *C. corone* не наблюдалось. Вероятно, это можно объяснить высокой степенью адаптации местной расы ворон к ВЗН за счёт длительного периода популяционных взаимодействий птиц и вируса. Из других видов птиц наземного комплекса, у которых установлена заражённость ВЗН, следует назвать голубей (*Columba livia*), кукушек (*Cuculus canoris*). Эти виды не относятся к мигрантам и, следовательно, не принимают участия в заносе вируса из Африки. Но после заноса другими видами-мигрантами, вступая в популяционные взаимодействия с вирусом, становятся амплификаторами эпизоотического процесса. В природных биоценозах среднего (21,2 ± 4,0%) и нижнего (8,2 ± 2,0%) поясов дельты наивысшая заражённость ВЗН обнаружена у больших бакланов (*Falacrocorax carbo*). Регулярно вовлекаются в эпизоотический процесс также лысухи (*Fulica atra*), цапли, особенно кваквы (*Nicticorax nitricorax*), крачки, кулики, чомги (*Podiceps cristatus*) [1, 10]. Цапли, кулики и крачки относятся к дальним мигрантам. Именно эти виды осуществляют занос ВЗН и Синдбис с мест зимовок в Африке.

Все виды комаров, доминирующих в период эпизоотической и эпидемической активности ВЗН в июле–августе, включаются в циркуляцию вируса. Заражённость комаров в антропогенных биоценозах существенно выше, чем в природных. Выше в антропогенных биоценозах и число видов комаров *Cx. pipiens*, *Cx. modestus*, *An. messeae*, *An. hyrcanus*, *Coq. richiardii*, обеспечивающих заражение. В природных биоценозах как среднего, так и нижнего поясов переносчиками являются лишь *An. hyrcanus* и *Coq. richiardii*, причём их заражённость в обоих поясах одинакова, но значительно ниже, чем в антропогенных биоценозах. Таким образом, исходя из приведённых данных, заражение в антропогенных биоценозах заметно выше в сравнении с природными [10] (рис. 2.3.30).

Полученные по Астраханской обл. данные свидетельствуют о стабильности очагов ВЗН на протяжении 6 лет наблюдения. Механизм переживания вирусных популяций в межэпизоотическом периоде может включать сохранение вируса при хронической инфекции в популяциях птиц, особенно врановых, во всех фазах метаморфоза клещей *Hyalomma marginatum*, в имаго комаров *Cx. pipiens*, *Cx. modestus* и *An. hyrcanus*, а также в личиночной стадии метаморфоза комаров *Coq. richiardii* (см. рис. 2.3.30).

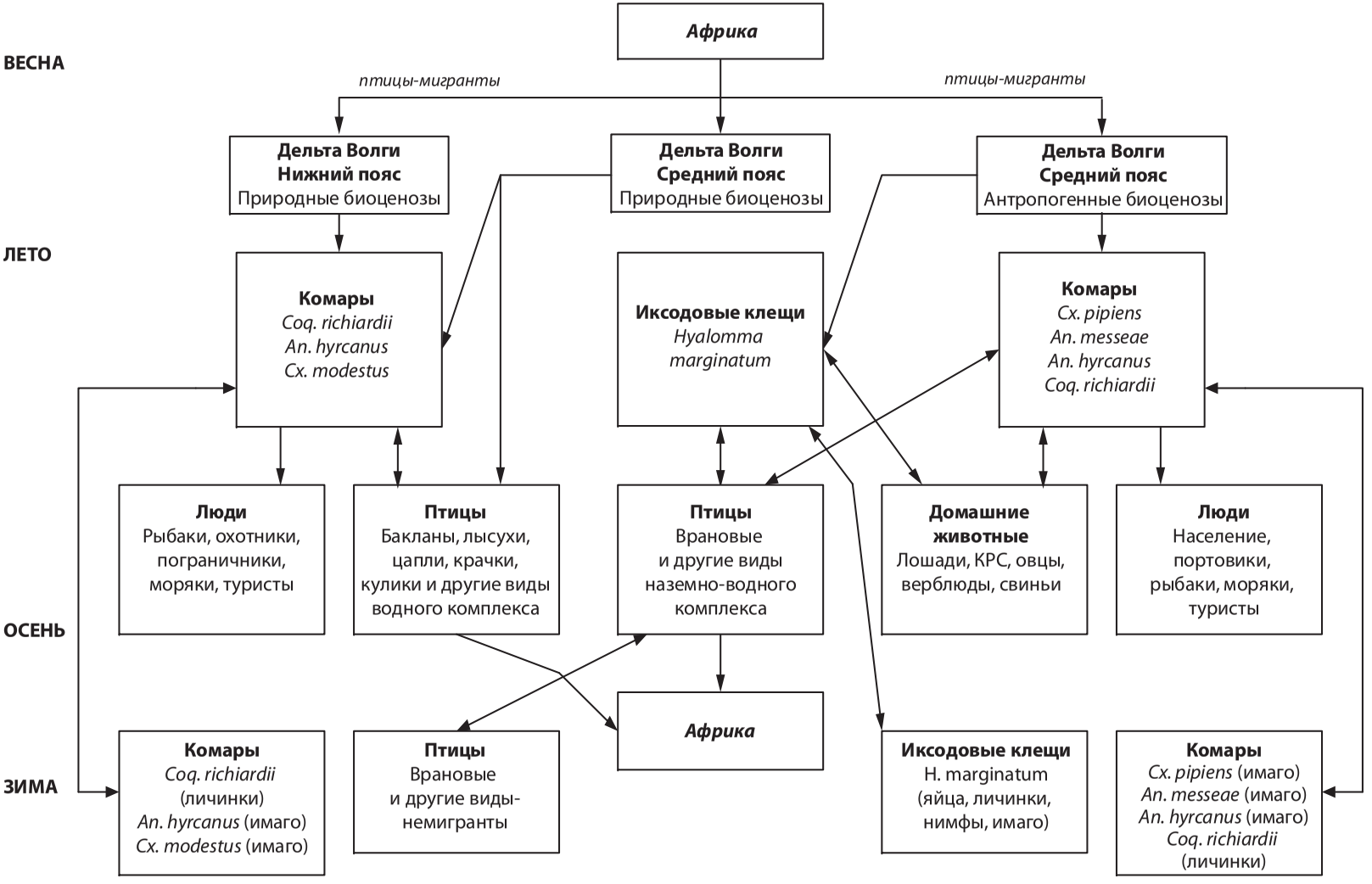


Рис. 2.3.30. Популяционные взаимодействия между ВЗН, членистоногими переносчиками и позвоночными в дельте Волги

Следующая значительная вспышка на территории юга России (530 случаев) возникла летом 2010 г., когда помимо Астраханской, Волгоградской обл. и Краснодарского края первые случаи были зарегистрированы в Воронежской (27) и Саратовской (2) обл. Эпидемическая вспышка была обусловлена, по нашим данным, 2-м генотипом вируса в отличие от вспышки 1999–2006 гг., связанной с 1-м генотипом [1, 8, 9, 12]. В 1999–2010 гг. в шести административных территориях юга европейской части России был выявлен и лабораторно подтверждён 1571 случай ЛЗН [2].

Имеются серологические данные о циркуляции ВЗН на юге Западной Сибири и на юге Хабаровского и Приморского краёв.

Данные секвенирования положительных в ОТ-ПЦР 100 проб от птиц, комаров и клещей из антропогенных и природных биоценозов показали абсолютное доминирование (98,0 ± 1,5%) 1-го генотипа ВЗН [12]. Однако в природных биоценозах был обнаружен в пробах от комаров *Coq. richiardii* 2-й генотип, от *An. hyrcanus* — 2-й и найденный только в России 4-й генотипы. Второй генотип ранее обнаруживался в Украине и Белоруссии [44], а вновь описанный А.Г. Прилиповым 4-й генотип ранее был найден в горной местности на юге Краснодарского края. Одновременная циркуляция трёх генотипов ВЗН обусловливает необходимость разработки и использования для диагностики адекватных тест-систем [12]. По результатам анализа полноразмерных нуклеотидных последовательностей геномов штаммов ВЗН, выделенных в Астраханской обл. за 2001–2005 гг., можно сделать выводы, совпадающие с данными исследования полевых материалов методом ОТ-ПЦР [1, 12].

Для лабораторной диагностики применяются модификации ИФА для обнаружения IgM и IgG. Диагностическое значение имеют титры IgM более 1:800. Определение IgG диагностически значимо только при исследовании парных сывороток [2].

Литература

1. *Альховский С.В., Львов Д.Н., Самохвалов Е.И. и др.* Обследование птиц дельты Волги (Астраханская обл., 2001 г.) на наличие вируса лихорадки Западного Нила методом обратной транскрипции — полимеразной цепной реакции // Вопр. вирусол. — 2003. — № 1. — С. 14–17.
2. *Бутенко А.М.* Современное состояние проблемы Крымской геморрагической лихорадки, лихорадки Западного Нила и других арбовирусных инфекций в РФ // В сб.: Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций / Ред. Д.К. Львов, Л.В. Урываев. — М., 2011. — С. 175–189.
3. *Ковтунов А.И., Колобухина Л.В., Москвина Е.М. и др.* Заболеваемость и заражаемость населения Астраханской области лихорадкой Западного Нила в 2002 г. // Вопр. вирусол. — 2003. — № 5. — С. 9–11.
4. *Львов Д.К.* Лихорадка Западного Нила // Вопр. вирусол. — 2000. — № 2. — С. 4–9.
5. *Львов Д.К., Дерябин П.Г., Аристова В.А. и др.* Атлас распространения возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации. — М.: НПЦ ТМГ МЗ РФ, 2001. — 193 с.
6. *Львов Д.К., Ильичёв В.Д.* Миграции птиц и перенос возбудителей инфекции. — М.: Наука, 1978. — 271 с.
7. *Львов Д.К., Писарев В.Б., Петров В.А. и др.* Лихорадка Западного Нила по материалам вспышек в Волгоградской области в 1999–2002 гг. — Волгоград, 2004. — 102 с.
8. *Львов Д.К., Джаркенов А.Ф., Львов Д.Н. и др.* Изоляция вируса лихорадки Западного Нила от большого баклана Phalacrocorax carbo и вороны Corvus corone и собранных с неё клещей *Hyalomma marginatum* в природных и синантропных биоценозах в дельте Волги (Астраханская область, 2001 г.) // Вопр. вирусол. — 2002. — № 5. — С. 7–12.
9. *Львов Д.К., Ковтунов А.И., Яшкулов К.Б. и др.* Особенности циркуляции вирусов Западного Нила (*Flaviviridae, Flavivirus*) и некоторых других арбовирусов в экосистемах дельты Волги, Волго-Ахтубинской поймы и сопредельных аридных ландшафтах (2000–2001) // Вопр. вирусол. — 2004. — № 3. — С. 45–51.
10. *Львов Д.Н., Дерябин П.Г.* Комплексный очаг арбовирусных инфекций в средней дельте Волги (Астраханская область, 2001) // В сб.: Профилактическая медицина — практическому здравоохранению. — М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2003. — Вып. 2. — С. 327–333.
11. *Петров В.А., Краснова Е.М., Львов Д.К. и др.* Клиника и эпидемиология лихорадки Западного Нила в Волгоградской области (1999–2000) // Вопр. вирусол. — 2001. — № 4. — С. 22–26.
12. *Прилипов А.Г., Самохвалов Е.И., Львов Д.К. и др.* Генетический анализ вирусов лихорадки Западного

Нила, выделенных на юге Русской равнины // Вопр. вирусол. — 2001. — № 1. — С. 8–12.
13. *Allison A.B., Mead D.G., Gibbs S.E. et al.* West Nile virus viremia in wild Rock Pigeons // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — V. 10. — № 12. — P. 2252–2255.
14. *Andreadis T.Y., Anderson J.F., Vossbrinck R.* Mosquitoes surveillance for West Nile virus in Connecticut, 2000: isolation from Culex pipiens, Cx. restuans, Cx. salinarius, and Culiseta melanura // Emerg. Infect. Dis. — 2001. — № 7. — P. 670–674.
15. *Briese T., Rambaut A., Pathmajeyan M. et al.* Phylogenetic analysis of a human isolate from the 2000 Israel West Nile virus epidemic // Emerg. Infect. Dis. — 2002. — V. 8. — № 5. — P. 528–531.
16. *Brown E.B.E., Adkin A., Fooks A.R. et al.* Assesing risk of West Nile virus infected mosquitoes from transatlantic aircraft implications for disease emergence in the United Kingdom // VectorBorne and zoonotic Dis. — 2012. — V. 12. — № 4. — P. 310–320.
17. *Bell J.A., Brewer C.M., Mickelson N.J. et al.* West Nile virus epizootology, Central Red river valley, North Dakota and Minnesota, 2002–2005 // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 8. — P. 1245–1247.
18. *Brinton M.A.* The molecular biology of West Nile virus: a new invader of the Western Hemisphere // Ann. Rev. Microbiol. — 2002. — V. 56. — P. 371–402.
19. *Busch M.P., Wright D.J., Custer B. et al.* West Nile virus infections projected from blood donor screening data United States, 2003 // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 1. — № 3. — P. 395–402.
20. *Caffrey C., Smith S.C., Weston T.J.* West Nile virus devastates on American crow population // Condor. — 2005. — V. 107. — P. 128–132.
21. *Caillouët K.A., Michaels S., Xiong X. et al.* Increase in West Nile neuroinvasive disease after hurricane Katrina // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 5. — P. 804–807.
22. *Carney R.M., Ahearn S.C., McConchie A. et al.* Early warning system for West Nile virus risk areas, California, USA // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 8. — P. 1445–1453.
23. *Carson P.J., Borchardt S.M., Custer B. et al.* Neuroinvasive disease and West Nile virus infection, North Dakota, USA, 1999–2008 // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 4. — P. 684–686.
24. *Chowers M.Y., Lang R., Nassar F. et al.* Clinical characteristics of the WestNile fever outbreak, Israel, 2000 // Emerg. Infect. Dis. — 2001. — V. 7. — P. 675–678.
25. *Danis K., Papa A., Theocharopoulos G. et al.* Outbreak af West Nile virus infection in Greece, 2010 // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 10. — P. 1868–1872.
26. *Diaz L.A., Komar N., Visintin A. et al.* West Nile virus in birds, Argentina // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 4. — P. 689–691.
27. *Figuerola J., Baouab R.E., Soriguer R. et al.* West Nile virus antibodies in wild birds, Morocco, 2009 // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 10. — P. 1651–1653.
28. *Frost M.J., Zhang J., Edmonds J.H. et al.* Characterization of virulent West Nile virus Kunjin strain, Australia, 2011 // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 5. — P. 792–800.
29. *Goobe F., Barzon L., Capelli G. et al.* Surveillance for West Nile, Dengue and Chikungunya virus infections, Veneto Region, Italy, 2010 // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 4. — P. 671–673.
30. *Hayes E.B., Komar N., Nasci R.S. et al.* Epidemiology and transmission dynamics of West Nile virus disease // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 8. — P. 1167–1173.
31. *Hubalek Z., Halouzka J., Jurikova Z. et al.* Serologic survey of birds for West Nile Flavivirus in Southern Moravia (Czech Republic) // Vector Borne and zoonotic Dis. — 2008. — V. 8. — № 5. — P. 659–666.
32. *Hubalek Z., Wegner E., Halouzka J. et al.* Serologic survey of potential vertebrate hosts for West Nile virus in Poland // Viral. Immunology. — 2008. — V. 21. — № 2. — P. 247–253.
33. *Johnson G., Nemeth N., Hale K. et al.* Surveillance for West Nile virus in american white pelicans, Montana, USA, 2006–2007 // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 3. — P. 1406–411.
34. *Klee A.L., Maldin B., Edwin B. et al.* Long-term prognoses for clinical West Nile virus infection // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — V. 10 — № 8. — P. 1405–1411.
35. *Leger J.S.,Wu G., Anderson M. et al.* West Nile infection in killer Whale, Texas, USA, 2007 // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 8. — P. 1531–1533.
36. *Lindsey N.P., Sejvar J.J., Bode A.V. et al.* Delayed mortality in a cohort of persons hospitolized with West Nile virus diseases in Colorado in 2003 // Vector Borne and Zoonotis Dis. — 2012. — V. 12. — № 3. — P. 230–235.
37. *Lvov D.K.* Arboviral zoonoses on Northern Eurasia (Eastern Europe and Commonwealth of Independent States // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 237–268.
38. *Lvov D.K., Butenko A.M., Gromashevsky V.L. et al.* West Nile and other zoonotic viruses as examples of emerging-reemerging situations in Russia // Arch. Virol. — 2004. — Suppl. 18. — P. 85–96.
39. *McMullen A.R., May F.J., Guzman H. et al.* Evolution of new genotype of West Nile virus in North America // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 5. — P. 785–793.
40. *Molaei G., Andreadis T.G., Amstrong P.M. et al.* Host feeding patterns of Culex mosquitoes and West Nile virus transmission, Northeastern United States // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 3. — P. 468–474.

41. *Nasci R.S., Savage K.M., White D.J. et al.* West Nile virus in overwintering Culex mosquitoes, New York City, 2000 // Emerg. Infect. Dis. — 2001. — V. 7. — P. 742–744.
42. *Papa A., Bakonyi T., Xanthopoulou K. et al.* Genetic characterization of West Nile virus lineage 2, Greece, 2010 // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 5. — P. 920–922.
43. *Papa A., Politis C., Tsoukala A. et al.* West Nile virus lineage 2 from blood donor, Greece // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 4. — P. 688–689.
44. *Reisen W.K., Fang Y., Martinez V.N.* Effects of temperature on the transmission of West Nile virus by Culex tarsalis (Diptera: Culicidae) // Med. Entomol. — 2006. — V. 43. — P. 309–317.
45. *Rossini G., Carletti F., Bordi L. et al.* Phylogenetic analysis of West Nile virus isolates, Italy, 2008–2009 // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 5. — P. 903–906.
46. *Roth D., Henry B., Mak S. et al.* West Nile virus range expansion into British Colombia // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 8. — P. 1251–1258.
47. *Sejvar J.J., Bode A.V., Martin A.A. et al.* West Nile virus associated flaccid paralysis outcome // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 3. — P. 514–516.
48. *Surveillance* for human West Nile virus disease. United States, 1999–2008 // MMWR. — 2010. — V. 59. — № 2. — P. 1–17.
49. *Turrell M.J., Dohm D.J., Sardelis M.R. et al.* An update on the potential of North American mosquitoes (Diptera, Culicidae) to transmit West Nile virus // J. Med. Entomol. — 2005. — V. 42. — P. 57–62.
50. *Vazquez A., Sanchez-Seco M.P., Ruiz S. et al.* Putative new lineage of West Nile virus, Spain // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 3. — P. 549–552.
51. *Venter M., Human S., VanNiekerk S. et al.* Fatal neurologic disease and abortion in Mare infected with lineage 1 West Nile virus, South Africa // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 8. — P. 1534–1536.
52. *Weissen bock H., Bakonyi T., Rossi G. et al.* Usutu virus, Italy, 1996 // Emerg. Infect. Dis. — 2013. — V. 19. — V. 19. — № 2. — P. 274–277.
53. *Yen J.-Y., Kim H.J., Nah J.-J. et al.* Surveillance for West Nile virus in dead wild birds, South Korea, 2005–2008 // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 17. — № 2. — P. 299–301.

2.3.10.1.2.7. Жёлтая лихорадка
(*Львов Д.К.*)

Прототипный штамм ВЖЛ (YFV — yellow fever virus) Asibi выделен A. Stokes в 1927 г. в Гаване из крови больного. Существует гипотеза о первичном распространении ЖЛ на африканском континенте с последующим заносом в Америку во время работорговли в VII–VIII вв., когда заболевание широко распространилось в Карибском бассейне, в летние месяцы — до Балтимора, Филадельфии, Нью-Йорка, а в Европе — в Испанию, Португалию, южные районы Франции и Италии.

Эндемичные районы расположены в зоне дождевых лесов в экваториально-субэкваториальном поясе Африки между 10–16° ю.ш., в Америке — между 10° с.ш. и 30° ю.ш. В отдельные годы в летний период инфекция может распространиться за пределы основного ареала, причём особенно тяжёлые эпидемии возникают именно на границе ареала, где среди населения отсутствует иммунная прослойка. Именно так произошло, например, в 1940-х годах в Судане, а затем в 1959–1962 гг. в Эфиопии, где заболело свыше 300 тыс. чел., из которых более 50 тыс. погибло.

В сопредельных с Россией странах только в долине р. Риони в Грузии существует небольшая интродуцированная популяция перспективных переносчиков — комаров *Aedes aegypti*. Но в 2000–2004 гг., а затем в 2007 г. обнаружены нападавшие на людей *Ae. Aegypti* в Абхазии и на территории Большого Сочи. При завозе вируса с больными людьми возможна вспышка инфекции в летне-осенний период [1]. При пересечении границы следует тщательно обследовать лиц, прибывающих из эндемичных регионов на наличие у них инфекционного агента.

Вспышки инфекции происходят ежегодно в Америке (Бразилия, Аргентина, Боливия, Колумбия, Эквадор, Гайана, Парагвай, Перу, Суринам, Венесуэла, Панама, Тринидад и Тобаго) и Африке (Гана, Эфиопия, Буркина-Фасо, Нигерия, Сенегал, Судан, Сьерра-Леоне, Гвинейская Республика, Ангола, Камерун, Гамбия, Кот-д'Ивуар, Либерия, Мали, Того, Демократическая Республика Конго, Гана). Переболевает в год от 500 до 5 тыс. чел. [6, 7, 10, 13], а возможно, и больше. Одна из последних вспышек описана в 2003 г. в Южном Судане [9]. В Бразилии в 1989–2008 гг. заболело 546 человек с летальностью 44%.

Имеются две эпидемиологические формы — городская и джунглевая. Природные очаги приурочены к дождевым лесам, где вирус в кронах

деревьев циркулирует между обезьянами и комарами. В Африке это главным образом *Ae. africanus*, а также *Ae. luteocephalus*, *Ae. furcifer*, *Ae. taylori;* в Америке — *Haemagogus janthinomys*, *Hg. albomaculatus*, *Hg. leucocaelaenus*, *Ae. serratus*, *Sabethes chloropterus*, *Sa. sopari*, *Sa. cyaneus* [3]. ВЖЛ выделен от самцов *Ae. furcifer*, что свидетельствует о половой или трансовариальной передаче. Среди млекопитающих помимо обезьян в циркуляцию ВЖЛ включаются марсупиалы. В Африке обезьяны при набегах на плантации подвергаются нападению полусинантропного вида комаров *Ae. simpsoni*, который охотно нападает на человека и заражает его. В населённом пункте возникает вспышка джунглевой формы ЖЛ. Период виремии у обезьян длится 1–6 сут. Заболевание животных обычно протекает без клинической симптоматики [7]. Исходя из экспериментальных данных, в циркуляцию вируса могут включаться белки, летучие мыши, агути, армадиллы, опоссумы и некоторые другие млекопитающие.

Вирус выделен из яиц и имаго клещей *Amblyomma variegatum*, которые в эксперименте способны передавать вирус обезьянам и длительно его сохранять [4]. Выявлены различные генетические варианты вируса [15]. Считается, что в период возникновения джунглевой формы вирулентность вируса ниже. После его попадания на океанское побережье в крупные города, где в массе выплаживаются очень эффективные переносчики — городские комары *Ae. aegypti*, вирулентность возрастает. Возникают обширные эпидемии (городская форма), охватывающие десятки—сотни тысяч человек, где циркуляция ограничивается одним видом комаров-переносчиков и людьми. Комары *Ae. aegypti* способны выплаживаться в постоянных и временных водоёмах рядом с жильём человека. Яйца этого вида комаров стойки к высыханию и сохраняют жизнеспособность после полугодового пребывания вне воды.

Клинический синдром, развивающийся после 3–6-дневного инкубационного периода, варьирует. Начало острое, без продрома. Клиническое течение обычно состоит из двух фаз: гиперемии и стаза. Первая фаза длится 3–4 сут и сопровождается температурой 39–40 °С, головными и мышечными болями, болью в эпигастральной области, состоянием возбуждения, светобоязнью, тошнотой и рвотой. Характерно лицо больного: гиперемированное, одутловатое, слизистые глаз резко гиперемированы, инъецированы. После 12–21-часового падения температуры наступает 2-я фаза (4–5 сут): температура поднимается вновь, дёсны рыхлые и кровоточат, лейкопения, кровавая («чёрная») рвота, склонность к кровотечениям, альбуминурия, печень увеличена и болезненна при пальпировании, брадикардия, лицо теряет отёчность и становится желтовато-бледным. Смертельные исходы наблюдаются чаще на 6–7-е сутки болезни. Выздоровление полное и быстрое. Встречаются следующие разновидности клинической картины: 1) *бессимптомная*; 2) *очень лёгкая* с короткой, несколько часов, лихорадкой; 3) *лёгкая* с 2–3-дневной лихорадкой, головной болью, тошнотой, лёгкой альбуминурией и небольшим подъёмом температуры тела; 4) *средняя*, около 1 нед., с выраженной головной и поясничной болью, тошнотой, рвотой, обычно с двухволновым течением, причём на второй волне появляются желтуха, выраженная альбуминурия и билирубинемия, олигурия, кровавая («чёрная») рвота, маточные кровотечения; 5) *злокачественная*, когда выражены все классические симптомы, со смертельным исходом между 6–8-ми сутками (возможно, от 3 до 10 сут), через 1–2 сут после развития комы. Летальность среди госпитализированных составляет 40–50%, а с учётом бессимптомных форм — 1–5%. Больным абсолютно противопоказана биопсия печени из-за угрозы тяжелейших кровотечений [8].

Профилактика сводится к вакцинации. Живая вакцина на основе штамма 17D, используемая с 1937 г., обладает абсолютной эффективностью на протяжении по крайней мере 10 лет [8, 14]. Осложнения после применения вакцины 17D отмечаются довольно редко, чаще среди лиц пожилого возраста и женщин в возрасте 19–34 лет [2, 11, 16]. Однако в 2001 г. было выявлено серьёзное, часто с летальным исходом, мультисистемное заболевание — вакциноассоциированное висцеротропное заболевание (YEL-AVD) [11], с частотой в США среди

вакцинированных 0,4% на 100 тыс. привитых [2, 12].

Для диагностики, как правило, используется ИФА [5]. Международная санитарная конвенция 1926 г. в целях санитарной охраны границ обязывает каждое государство сообщать о случаях заболевания жёлтой лихорадкой (карантинная инфекция). Посещающие эндемичные районы визитёры подвергаются обязательной вакцинации [14].

Литература

1. *Ганушкина Л.А., Таныгина Е.Ю., Безжонова О.В. и др.* Об обнаружении комаров Aedes (Stegomyia) albopictus Skus. на территории Российской Федерации // Мед. паразитол. и паразитарн. бол. — 2012. — № 1. — С. 45–46.
2. *Belsher J.L., Gay P., Brinton M. et al.* Fatal multiorgan failure due to Yellow fever vaccine-associated viscerotropie disease // Vaccine. — 2007. — V. 25. — P. 8480–8485.
3. *Cardoso J., Almeida M.A.B., Santos E. et al.* Yellow fever virus in Haemagogus leucocelaenus and Aedes serratus mosquitoes, Southern Brazil, 2008 // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 12. — P. 1918–1924.
4. *Cornet J.P., Huard M., Camicas J.L. et al.* Experimental transmission of the yellow fever virus by the tick Amblyomma variegatum (F) // Bull. Soc. Pathol. Exot. Filiales. — 1982. — V. 75. — P. 136–140.
5. *Deubel V., Mouly V., Salcun J.J. et al.* Comparison of the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with standard test used to detect yellow fever virus antibodies // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1983. — V. 32. — P. 565–568.
6. *Meegan J.M.* Yellow fever // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 111–124.
7. *Monath T.P.* Yellow fever // In: The arboviruses: epidemiology and ecology / Ed. T.P. Monath. — Boca Raton: CRC Press, 1988. — V. 3. — P. 139–231.
8. *Monath T.P., Cetron M.S., Teuwen D.E.* Yellow fever vaccine // In: Vaccines / Eds. S.A. Plotkin, W.A. Orenstein, P.A. Offit. — 5th ed. — Philadelphia: Saunder, 2008. — P. 959–1055.
9. *Ohyango K.O., Ofula V.O., Sang R.C. et al.* Yellow fever outbreak, Imatong, Southern Sudan // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — V. 10. — № 6. — P. 1064–1068.
10. *Sanders E.J., Tukei P.M.* Yellow fever: an emerging threat for Kenya and other East African countries // East Afr. Med. J. — 1996. — V. 83. — P. 10–12.
11. *Seligman S.J.* Yellow fever virus vaccine — associated deats in young women // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 10. — P. 1891–1893.
12. *Silva M.L., Espirito-Santo L.R., Martins M. et al.* Clinical and immunological insights on severe, adverse neurotropic and viscerotropic disease following 17 D Yellow fever vaccination // Clin. Vaccine Immunol. — 2010. — V. 17. — P. 118–126.
13. *Tomori O.* Impact of Yellow fever on the developing world // Adv. Vir. Res. — 1999. — V. 53. — P. 5–34.
14. *Viral* haemorrhagic fevers. Report of WHO Expert Committee // Tech. Rep. Series. — Geneva: WHO, 1985. — № 721. — 126 p.
15. *Wang E., Weaver S.C., Shope R.E. et al.* Genetic variation in Yellow fever virus: duplication in 3′-noncoding region of strains from Africa // Virology. — 1996. — V. 275. — P. 274–281.
16. *Whittemburg A., Ramirez G., Hernandez H. et al.* Viscerotropic disease following Yellow fever vaccination in Peru // Vaccine. — 2009. — V. 27. — P. 5974–5981.

2.3.10.1.2.8. Лихорадка Банзи

(*Львов Д.К.*)

Вирус Банзи (BANV — Banzi virus) впервые выделен K.C. Smithburn и соавт. в 1956 г. от лихорадящего ребёнка в провинции Наталь (ЮАР) [2]. Вирус относится к группе Эйдж-Хилл. Ареал охватывает Кению, Танзанию, Зимбабве, Мозамбик, а по серологическим данным и Ботсвану, Намибию, Анголу [1]. Природный цикл циркуляции включает грызунов и комаров *Culex rubinatus* [2].

Клиника ограничивается подъёмом температуры тела, головной и мышечной болью с благоприятным исходом. Длительность заболевания 5–7 сут.

Литература

1. *McIntosh B.M., Jupp P.G., Dos Santos I.S. et al.* Culex (Eumelanomyca) rubinatus Theo as a vector of Banzi, Germiston and Witwatersrand viruses. 1. Isolation of virus from wild populations of C. rubinatus // Med. Entomol. — 1976. — V. 12. — № 6. — P. 637–640.
2. *Smithburn K.C., Paterson H.E., Heymann C.S. et al.* An agent related to Uganda S virus from man and mosquitoes in South Africa // S. Afr. Med. J. — 1959. — V. 33. — P. 959–962.

2.3.10.1.2.9. Лихорадка Вессельсброн

(*Львов Д.К.*)

Вирус Вессельсброн (WSLV — Wesselsbron virus) выделен K.E. Weiss и соавт. в 1955 г. от погибшего ягнёнка во время большой эпизо-

отии среди овец, сопровождавшейся выкидышами, в окрестностях города Вессельсброн (ЮАР). Вирус относится к группе ЖЛ. Позднее вирус был выделен от лихорадящего больного и комаров *Aedes circumluteolus* [3].

Ареал охватывает ЮАР, Зимбабве, Уганду, Нигерию, ЦАР, Сенегал, Камерун, Буркина-Фасо, Мавританию.

За исключением единичного выделения вируса от короткоухой песчанки (*Desmodillus auricularis*), сведения о природном резервуаре среди позвоночных отсутствуют. Вирус был многократно обнаружен от сельскохозяйственных животных (овцы, коровы). В различных районах Африки меняется основной переносчик: на южноафриканском плато — *Aedes caballus*; на побережье северного Наталя в Южной Африке — *Ae. circumluteolus*; в Зимбабве — *Ae. macintoshi;* в Западной Африке — группа *Ae. edimophus* [1].

Инкубационный период у людей составляет 2–4 сут. Начало заболевания внезапное, с лихорадкой, ознобом, миалгией, головной и ретроорбитальной болью, артралгией. В течение лихорадочного периода с длительностью около 1 нед. подключается гиперестезия кожи, макулопапулёзная сыпь. У некоторых больных развиваются явления энцефалита, включая фотофобию, спутанность сознания, затуманенное зрение. Летальность не описана. В период реконвалесценции, продолжающийся до нескольких недель, сохраняется боль в мышцах, печёночная недостаточность [2].

Литература

1. *Diallo M.M., Nabeth P., Ba K. et al.* Mosquito vector of rhe 1998–1999 outbreak of Rift Vally fever and other arboviruses (Bagaza, Sanar, Wesselsbron and West Nile) in Mauritania and Senegal // Med. Vet. Entomol. — 2005. — V. 19. — P. 119–126.
2. *Swanepoel R.* Wesselsbron virus disease // In: The arboviruses: epidemiology and ecology / Ed. T.P. Monath. — Boca Raton: CRC Press, 1988. — V. 3. — P. 31–33.
3. *Weiss K.E., Haig D.A., Alexander R.A.* Wesselsbron virus — a virus not previously described from Eastern Africa // East Afr. Med. J. — 1956. — V. 17. — P. 183–185.

2.3.10.1.2.10. Лихорадка Зика

(*Львов Д.К.*)

Вирус Зика (ZIKV — Zika virus) выделен G.W.A. Dick и соавт. в 1947 г. из крови макаки-резус в лесу Зика, в окрестностях Энтеббе (Уганда). Вирус относится к группе Нтайя. Заболевания у людей описаны в Нигерии, Сенегале, Индонезии, включая лабораторное заражение в Уганде [7–9]. Вирус также обнаружен на индийском субконтиненте, включая Камбоджу, Малайзию, и в 2007 г. выявлен в Микронезии [1, 3, 4]. Есть данные о том, что инфекция может передаваться половым путём [3]. Филогенетическое изучение штаммов вируса выявило 3 субклайда — восточноафриканский (Уганда), западноафриканский (Сенегал) и штамм 2007 г. из Микронезии [6].

Для детекции ZIKV используются варианты ОТ-ПЦР [2]. В природных очагах циркуляцию вируса обеспечивают комары *Aedes africanus* и обезьяны, у которых обнаружены клинические явления.

Заболевание у людей начинается внезапно, с лихорадки, недомогания, головной и мышечной болей, зубной боли, головокружения, анорексии, макулопапулёзной сыпи, артритов, артралгии, кашля [1, 5, 7–9]. Исход благоприятный. Длительность заболевания составляет 5–7 сут.

Литература

1. *Duffi M.R., Chen T.H., Hancock W.Y. et al.* Zika virus outbreak on Yap island, Federal States of Micronesia // W. Engl. J. Med. — 2009. — V. 360. — P. 2536–2543.
2. *Faye O., Faye O., Dupressoir A. et al.* One-step RT-PCR for detection of Zika virus // J. Clin.Virol. — 2008. — V. 43. — P. 96.
3. *Foy B.D., Kobylinski K.C., Chilson Foy J.L. et al.* Propable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 5. — P. 880–881.
4. *Hayes E.B.* Zika virus outside Africa // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 9. — P. 1347–1350.
5. *Heang V., Yasuda C.Y., Sowan L. et al.* Zika virus infection, Cambodia, 2010 // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 2. — P. 349–351.
6. *Lanciotti R.S., Kosoy O.L., Laven J.J. et al.* Genetic and serological properties of Zika virus associated with an

epidemic, Yap state, Micronesia, 2007 // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 8. — P. 1232–1239.
7. *Olson J.G., Ksiazek T.G., Suhandiman, Triwibowo.* Zika virus a cause of fever in Central Java, Indonesia // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. — 1981. — V. 75. — № 3. — P. 389–393.
8. *Robun Y.* Zika fever // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 239–241.
9. *Simpson D.I.* Zika virus infection in man // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. — 1964. — V. 58. — P. 335–338.

2.3.10.1.2.11. Лихорадка Спондвени

(*Львов Д.К.*)

Вирус Спондвени (SPOV — Spondweni virus) впервые выделен в 1955 г. от комаров *Coquill ettidia uniformis*, собранных в провинции Наталь (ЮАР) [1], позднее — из крови лихорадящих больных в Нигерии, Буркина-Фасо [3] и от лабораторного работника в ЮАР [2]. По серологическим данным ареал включает также Мозамбик, Анголу, Ботсвану, Намибию.

Клиническая симптоматика включает лихорадку, озноб, головную боль, миалгию, головокружение, тошноту, макулопапулёзную сыпь. Исход благоприятный [2].

Литература

1. *Kokernot R.H., Smithburn K.C., Muspratt J. et al.* *Studies* on arthropod-borne viruses of Tongaland 8. Spondweni virus, an agent previously unknown isolated from Taeniorhynchus (Mansonioides) uniformis Theo // S. Afr. J. Med. Sci. — 1957. — V. 22. — P. 103–112.
2. *McIntosh B.M., Kokernot R.H., Paterson H.E. et al.* Isolation of Spondweni virus from 4 species of Culicinae mosquitoes and a report of 2 laboratory infections with the virus // S. Afr. Med. J. — 1961. — V. 35. — P. 647–650.
3. *Wolfe M.S., Calisher C.H., McGuire K.* Spondweni virus infection in a foreign resident of Upper Volta // Lancet. — 1982. — № 2. — P. 1306–1308.

2.3.10.1.2.12. Лихорадка Ильеус

(*Львов Д.К.*)

Вирус Ильеус (ILHV — Ilheus virus) был впервые выделен в 1944 г. H.W. Laemmert и T.B. Hughes в окрестностях д. Ильеус в бразильском штате Байя из смеси комаров родов *Psorophora* и *Aedes*, а затем и от больного с синдромом энцефалита [3]. Вирус относится к группе Нтайя.

ILHV широко распространен в Центральной (Тринидад и Тобаго, Панама, Гватемала, Гондурас, Эквадор) [2, 4, 5] и Южной Америке (Бразилия, Аргентина, Колумбия) [1, 6]. Заболевание встречается в основном среди населения, проживающего в зоне дождевых лесов. Основным резервуаром вируса среди позвоночных являются птицы (воробьиные, цапли). АТ к вирусу обнаружены у марсупиалов, грызунов, ленивцев, обезьян, а из сельскохозяйственных животных — у лошадей. Вирус выделен от 14 видов комаров, в основном от *Ps. ferox*, а также от комаров родов *Aedes*, *Culex*, *Sabethes*, *Haemagogus*, *Trichoprosopon* в Бразилии, Колумбии, Панаме, Гватемале, на о. Тринидад, в пределах экваториального и тропического климатических поясов.

У людей заболевание может протекать от инаппарантной формы до энцефалита, чаще — в виде лихорадочного состояния с симптомами головной боли, миалгии, артралгии, фотофобии, с синдромами гастроэнтерита и ОРВЗ с длительностью около 1 нед. [1–6]. В тяжёлых случаях выявляются симптомы поражения миокарда и ЦНС без летальных исходов, но со стадией реконвалесценции до 3 нед.

Литература

1. *Figueiredo L.T.* The Brazilian flaviviruses // Microb. Infect. — 2000. — V. 2. — P. 1643–1649.
2. Johnson B.W., Cruz C., Felices V. et al. Ilheus virus isolate from a human, Ecuador // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 14. — № 6. — P. 956–958.
3. *Pinheiro F.P., Travassos da Rosa A.P.* Ilheus fever // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 210–212.
4. *Spence L., Anderson C.R., Downs W.G.* Isolation of Ilheus virus from human beings in Trinidad, West Indies // Trans R. Soc. Trop. Med. Hyh. — 1962. — V. 56. — P. 504–509.
5. *Srihongse S., Johnson C.M.* Isolation of Ilheus virus from man in Panama // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1967. — V. 16. — P. 516–518.
6. *Venega E.A., Aguilar P.V., Cruz C. et al.* Ilheus virus infection in human, Bolivia // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 3. — P. 516–518.

2.3.10.1.2.13. Лихорадка Буссуквара (*Львов Д.К.*)

Прототипный штамм вируса Буссуквара (BSQV — Bussuquara virus) выделен в 1944 г. H.W. Laemert и T. Hughes в окрестностях д. Ильеус (Бразилия) от комаров рода *Psorophora*, а затем G. Gomes и O.R. Causey в 1956 г. от обезьяны — краснорукого ревуна (*Alouatta belzebul*) в лесу около города Белен (Бразилия) [1]. Вирус относится к группе Ароа.

BSQV многократно выделен от млекопитающих, в том числе от человека и комаров в Бразилии, Панаме, Колумбии [2]. Заболевание у людей возникает достаточно часто, например в Центральной Панаме.

Резервуаром вируса являются щетинистые крысы рода *Proechimys*. АТ найдены и у других грызунов.

Клиническая картина включает лихорадку, головную боль, анорексию, артралгию, характерно профузное потоотделение. Длительность заболевания 4–7 сут, заканчивается полным выздоровлением.

Литература

1. *Gomes G., Causey O.R.* Bussuquara, a new arthropod-borne virus // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1959. — V. 101. — P. 275–279.
2. *Pinheiro F.P., Travassos da Rosa A.P.* Bussuquara fever // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 209–210.

2.3.10.1.2.14. Лихорадка Кокобера (*Львов Д.К.*)

Вирус Кокобера (KOKV — Kokobera virus) впервые выделен R.L. Doherty и соавт. в Северной Австралии от комаров *Aedes vigilax* и *Culex annulirostris* [1]. Вирус относится к группе Кокобера. KOKV отмечен в Восточной Австралии и вызывает заболевания у людей с симптомами лихорадки и миалгии [2].

Литература

1. *Aaskov J.G., Doherty R.L.* Arboviral zoonozes of Australasia // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 289–304.
2. *Boughton C.R., Hawkes R.A., Naim H.M.* Illness caused by Kokobera-like virus in New South Wales // Med. J. Austral. — 1988. — V. 148. — № 3. — P. 146–147.

2.3.10.1.2.15. Лихорадка Эдж-Хилл (*Львов Д.К.*)

Вирус Эдж-Хилл (EHV — Edge Hill virus) впервые выделен R.L. Doherty и соавт. в Северной Австралии от комаров *Aedes vigilax* и *Culex annulirostris* [3]. Вирус относится к группе Эдж-Хилл.

Вирус вызывает у людей заболевание [1, 2, 4] с клиническими симптомами лихорадки, миалгии, полиартрита.

В природных условиях вирус инфицирует кенгуру, валлаби, бандикотов [2–4].

Литература

1. *Aaskov J.G., Phillips D.A., Wiemers M.* Possible clinic infection with the mosquito-borne flavivirus, Edge Hill virus // Trans. R. Soc. Med. Hyg. — 1993. — V. 87. — № 4. — P. 452–453.
2. *Doherty R.L.* Arboviruses of Australia // Austral. Vet. J. — 1972. — V. 48. — P. 172–175.
3. *Doherty R.L., Carley J.G., Mckeras M.J. et al.* Studies of arthropod-borne virus infection in Queenland. III. Isolation and characterization of virus strains from wild caught mosquitoes in north Queensland // Austral. J. Exp. Biol. Med. Sci. — 1963. — V. 41. — P. 17–24.
4. *Hawkes R.A., Boughton C.R., Naim H.M. et al.* Arboviruses infections in humans in New South Wales. Seroepidemiology of the flavivirus group of togaviruses // Med. J. Austral. — 1985. — V. 143. — P. 555–559.

2.3.10.1.3. Буньявирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.4)

2.3.10.1.3.1. Лихорадка Батаи (*Колобухина Л.В., Львов Д.Н.*)

Вирус Батаи (BATV — Batai virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*) впервые выделен Elisberg и Buesher от комаров *Culex gelidus* в 1988 г. в окрестностях Куала-Лумпура в Малайзии [6]. Вирус идентичен вирусу Чалово, изолированному в 1960 г. от комаров *Anopheles maculipennis* в окрестностях Чалово (Южная Словакия), и вирусу Олыка, изолированному от того же вида комаров в Западной Украине в 1973 г. К виру-

су Батаи близки африканские вирусы Билиф (Beliefe virus) и Илеша (Ilesha virus), а также североамериканские Нортвей (Northway virus), Кэш-Валли (Cache Valley virus) и Тенсав (Tensaw virus) [5]. Ареал в Юго-Восточной Азии, помимо Малайзии, охватывает Таиланд, Индию, Камбоджу; в Европе — Австрию, территорию бывшей Югославии, Германию, Финляндию, Норвегию, Чехию, Словакию, Украину, Белоруссию [2, 7]. В последние годы показано широкое распространение вируса в России [1]. Мониторинг, проведённый в России в 1982–1992 гг., привёл к изоляции вируса в различных ландшафтных поясах европейской части, Сибири и Дальнего Востока (см. рис. 1.1.59) [1].

В европейской части России вирус выделен в северной (Республика Коми), средней (Вологодская обл.) и южной тайге (Ленинградская, Ярославская, Владимирская обл., Республика Удмуртия), лиственных лесах (Калининградская, Нижегородская, Московская, Смоленская, Калужская обл., Республика Татарстан, Республика Чувашия, Республика Мордовия, Республика Марий Эл, Республика Башкортостан), в лесостепном/степном ландшафтном поясе — практически повсеместно (Воронежская, Белгородская, Ульяновская, Курская, Ростовская, Волгоградская, Саратовская, Пензенская, Липецкая обл., Ставропольский и Краснодарский края). В Западной Сибири вирус Батаи распространён от северной тайги до лесостепи (Тюменская обл.); в Восточной Сибири — от побережья Ледовитого океана (Республика Саха (Якутия)) до средней и южной тайги (Иркутская обл., Республика Саха (Якутия), Республика Бурятия); на Дальнем Востоке — в тундре (Магаданская обл., Чукотский АО), тайге (Хабаровский и Приморский края).

На основании серологического обследования населения (10 046 чел.) и домашних животных (5009 голов) гиперэндемичными в России являются некоторые северные районы, что пока не поддается объяснению, и лесостепные/степные районы, где установлены наиболее высокие показатели заражённости населения и домашних животных. Однако у домашних животных эти показатели, как правило, выше [1].

Трансмиссивная передача вируса позвоночным осуществляется только комарами. В Юго-Восточной Азии доказано вовлечение в циркуляцию *Culex gelidus*, *Cx. bitaeniorhynchus*, *Anopheles subpictus*, *An. tesellatus*, *Aedes nocturnes*, *Ae. vexans*; в Чехословакии — *An. maculipennis*, *Ae. punctor*; в Белоруссии, Украине и других европейских странах — *An. maculipennis* [2, 4]. В южных гиперэндемичных районах России переносчиками являются *An. maculipennis*, *An. messeae*. Заражённость *An. messeae* в среднем поясе дельты Волги в Астраханской обл., по нашим данным, достигает 0,188% (примерно, 1 заражённый из 500 комаров). Этот вид комаров, нападая преимущественно на домашних животных, служит биологическим барьером, снижая риск заражения людей. В северных районах в циркуляцию вируса включаются комары рода *Aedes,* главным образом из комплексов *Ae. communis* и *Ae. punctor.*

В антропогенных биоценозах южных районов России основными позвоночными резервуарами являются домашние животные — главные объекты кровососания комаров *An. maculipennis* (*An. messeae*), прежде всего КРС. За рубежом вируснейтрализующие АТ найдены у грызунов в Индии — *Mus servicolor* (55,2%), *Rattus exulans* (36,4%), *Rattus rattus* (19,5%), индийских бандикотов (*Bandicota indica*) (15,5%), летучих мышей — коротконосых крыланов (*Cynopterus sphinx*) (2,6%), птиц — ворон (*Corvus corone*), лысух (*Fulica atra*), куропаток (*Perdix perdix*) [5, 6]. У людей иммунная прослойка в Малайзии оказалась на уровне 2,3%, в Индии — 2,2%. Существенно выше показатели заражённости в Индии среди домашних животных: козы (41,8%), верблюды (100%), коровы (60,9%), буйволы (23,3%). В Финляндии антитела изредка выявлялись у коров (0,9%), но не у северных оленей [7].

В России, судя по результатам обследования 5 тыс. домашних животных в 1982–1992 гг., АТ у КРС выявлялись существенно чаще, чем у людей (табл. 2.3.26). Общие закономерности величины иммунной прослойки у людей и КРС сходны. Наиболее часто АТ обнаруживаются у лошадей (до 80%), затем у КРС (35–60%), а также у овец (до 80%) и верблюдов; наиболь-

Таблица 2.3.26

Обнаружение вируснейтрализующих АТ к вирусу Батаи на территории России (1982–1992) [1]

Регион	Субъект РФ	Обследовано*		
		всего	из них с положительным результатом	
			кол-во	%
Северный	Республика Коми, Республика Карелия, Вологодская, Мурманская, Архангельская обл.	634/566 2171/180[1]	4/2 257/37	0,6/0,4 11,8/20,6
Северо-Западный	Ленинградская, Новгородская, Псковская обл.	206/0	1/–	0,4/–
Центральный	Ивановская, Костромская, Рязанская обл.	285/0	2/–	0,3/–
	Владимирская, Смоленская, Тверская, Тульская, Калужская обл.	357/0 274/0	5/– 8/–	1,4/– 2,2/–
	Московская, Брянская, Орловская обл.	228/0 59/0	10/– 6/–	4,4/– 10,2/–
Центрально-Черноземный	Тамбовская, Курская, Воронежская, Белгородская, Липецкая обл.	350/0 296/32[1]	5/– 15/15	1,4/– 5,1/40,9
Северо-Кавказский	Краснодарский край, Республика Кабардино-Балкария, Чеченская Республика	212/0	4/–	1,9/–
Поволжский	Пензенская, Ульяновская, Самарская, Саратовская, Астраханская, Волгоградская обл., Республика Татарстан	466/70 370/159[1]–24[2]–30[3]	2/13 9/36–13[2]–12[3]	0,4,18,6 2,4/22,6–54,2[2]–40,0[3]
Волго-Вятский	Нижегородская, Кировская обл., Республика Чувашия, Республика Мордовия, Республика Удмуртия	488/162[1] 85/174[1]	8/57 50/56	1,6/35,2 58,8/32,2
Уральский	Республика Башкортостан, Пермская, Оренбургская обл.	286/256[1] 116/56[1]	3/9 12/6	1,0/3,5 10,3/10,7
Западно-Сибирский	Алтайский край	125/0	0/–	0/–
Восточно-Сибирский	Иркутская, Читинская обл., Красноярский край, Республика Саха (Якутия), Республика Бурятия	1760/1,360[1] 40/1845[1]	15/19 3/63	0,8/1,4 1,5/3,4
Дальневосточный	Магаданская, Сахалинская обл., Хабаровский, Камчатский край	486/133[1]-62[4] 460/0	7/0–5[4] 3/–	1,4/0–8,1[4] 0,7/–

* Люди/домашние животные; [1] крупный рогатый скот; [2] овцы; [3] верблюды; [4] северные олени.

шая иммунная прослойка выявлена в лесостепном и полупустынном/пустынном ландшафтных поясах. АТ обнаружены в отличие от Финляндии у северных оленей в тундровом ландшафтном поясе на Чукотке. Обследования позвоночных в природных биоценозах не проводились.

Описаны вспышки и спорадические случаи заболевания людей, протекающие в виде гриппоподобного заболевания лихорадки с явлениями менингита [2]. Случаев лабораторного заражения не выявлено. Инаппарантная форма инфекции, судя по данным серологического обследования 10 тыс. чел. в эндемичных районах России, отмечена в 3–10% случаев. Исходы и последствия заражения этой массовой инфекцией не изучались [7]. Описаны случаи заболевания, ассоциированные с близким вирусом Илеша в Африке, протекающие с геморрагическими явлениями и с летальным исходом. Описаны природные реассортанты вируса [4, 8]. Филогенетический анализ показал, что штаммы

группируются по географическому признаку в европейский и азиатский кластеры [3]. Создана высокоспецифичная тест-система на основе ОТ-ПЦР для детекции вируса и разработаны тест-системы ИФА для обнаружения специфических противовирусных IgM и IgG [3].

Литература

1. *Львов Д.К., Дерябин П.Г., Аристова В.А. и др.* Атлас распространения возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации. — М.: НПЦ ТМГ МЗ РФ, 2001. — 193 с.
2. *Львов Д.К., Клименко С.И., Гайдамович С.Я.* Арбовирусы и арбовирусные инфекции. — М.: Медицина, 1989. — 335 с.
3. *Терёхин С.А., Гребенникова Т.В., Хуторецкая Н.В. и др.* Филогенетический анализ штаммов вируса Батаи, выделенных из комаров в Волгоградской области, на Западной Украине и Чешской Республике // Молекул. генетика, микробиол. и вирусол. — 2010. — № 1. — С. 27–29.
4. *Briese T., Bird B., Kapoor V. et al.* Batai and Ngari viruses: M.segment reassortment and association with severe febrile disease outbreak in East Africa // J. Virol. — 2006. — V. 80. — P. 5627–5630.
5. *Hubalek Z.* Mosquito-borne viruses in Europe // Parasitol. Res. — 2008. — Suppl. 1. — V. 103. — P. 29–43.
6. *Karabatsos N.* International Catalogue of arboviruses including certain other viruses of vertebrates. — San Antonio: Amer. Soc. Trop. Med. Hyg., 1985. — 1146 p.
7. *Shope R.E.* Arboviral zoonoses in Western Europe // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 227–235.
8. *Yanase T., Kato T., Yamakawa M. et al.* Genetic characterization of Batai virus indicates a genomic reassortment between Orthobunyaviruses in nature // Arch. Virol. — 2006. — V. 151. — P. 2253–2260.

2.3.10.1.3.2. Африканские буньявирусные лихорадки: Буньямвера, Бвамба, Гермистон, Илеша, Татагине, Шуни

(*Львов Д.К.*)

Вирусы впервые выделены: Буньямвера (BUNV — Bunyamwera virus) — K.C. Smithburn и соавт. в 1943 г. в одноименной местности в Уганде от комаров рода *Aedes* [2]; Бвамба (BWAV — Bwamba virus) — теми же авторами в 1941 г. в одноименном округе в Уганде от больного с лихорадкой и сыпью [7]; Гермистон (GERV — Germiston virus) — R.H. Kokernot и соавт. в 1959 г. в г. Гермистон (ЮАР) от комаров и 2 лабораторных работников [4]; Илеша (ILEV — Ilesha virus) — в 1956 г. в деревне с одноименным названием в Нигерии от лихорадящего больного [2]; Татагине (TATV — Tataguine virus) — P. Bres и соавт. в 1965 г. в Сенегале от комаров [1]; Шуни (SHUV — Shuni virus) из группы Симбу — O.R. Gausey от КРС в 1984 г. в Нигерии.

Вирус Буньямвера выделен от людей в ЮАР, Нигерии, Кении, Сенегале; от комаров — в Камеруне, ЮАР (*Ae. circumluteolus, Ae. pembaensis*), в Кении (*Coquillettidia africana*), Нигерии (*Coq. uniformis*), ЦАР (*Culex* sp.) АТ обнаружены у шимпанзе (Конго), мартышек (Уганда), птиц, грызунов, домашних животных (ЮАР) [2].

Вирус Бвамба изолирован от людей в Танзании, Уганде, Мозамбике, Нигерии, ЮАР, ЦАР; от птиц — в ЦАР; в Кении — от комаров *Anopheles funestus* (Уганда, Нигерия), *An. gambiae* (Сенегал) [2].

Вирус Гермистон выделен от людей в ЮАР, грызунов (Уганда, ЮАР, Мозамбик), комаров *Culex rubinatus* (ЮАР, Зимбабве, Мозамбик, Уганда, Кения).

Вирус Илеша выделен от людей (Уганда, Камерун, ЦАР), от комаров *An. gembiae* (ЦАР) [2].

Вирус Татагине обнаружен от людей (Нигерия, Сенегал, ЦАР, Камерун), от комаров *An. funestus* (Нигерия), *Coq. aurites* (ЦАР, Сенегал), *An. gambial* (Камерун) [2].

Вирус Шуни распространён в Нигерии и ЮАР, вызывает тяжёлые заболевания с неврологической симптоматикой, нередко с летальным исходом, у лошадей [8]. Выявлены лихорадочные случаи у детей [6]. Вирус изолирован от комаров *Cx. theileri* и мокрецов *Culicoides* spp. [5].

Вирусы относятся к одной антигенной группе, но различаются в РСК, РН, ИФА [2]. Все 5 вирусов способны вызывать лихорадочные заболевания. Резервуаром вирусов служат грызуны, обезьяны, птицы. Переносчики — комары рода *Aedes* (основные переносчики), *Coquillettidia, Culex, Anopheles.*

Литература

1. *Bres P., Williams M.C., Chambon L.* Isolement au Senegal d'un nouveau prototype d'arbovirus. La souche «Tataguine» (IPD/A 252) // Ann. Inst. Pasteur. — 1966. — V. 111. — P. 585–588.
2. *Gonzalez J.P., Georges A.T.* Bunyaviral fevers: Bunyamvera, Ilesha, Germiston, Bwamba, and Tataguine // In: The arboviruses: epidemiology and ecology / Ed. T.P. Monath. — Boca Raton: CRC Press, 1988. — V. 3. — P. 1–12.
3. *Karabatsos S.N.* International Catalogue of Arboviruses including certain other viruses of Vertebrates // San-Antonio: Amer. Soc. Trop. Med. Hyg., 1985. — P. 939–940.
4. *Kokernot R.H., Smithburn K.C., Paterson H.E. et al.* Isolation of Germiston virus, a hitherto unknown agent from Culicinae mosquitoes, and a report of infection in two laboratory workers // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1960. — V. 9. — P. 62.
5. *Lee V.H.* Isolation of viruses from field populations of Culicoides (Diptera: Ceratopogonidae) in Nigeria // J. Med. Entomol. — 1979. — V. 16. — P. 76–79.
6. *Moore D.L., Causey O.R., Carey D.C. et al.* Arthropod-Borne viral infections in man in Nigeria: 1964–1070 // Ann. Trop. Med. Parasitol. — 1975. — V. 69. — P. 49–64.
7. *Smithburn K.C., Mahaffy A.F., Paul J.H.* Bwamba fever and its causative virus // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1941. — V. 21. — P. 75–77.
8. *Van Eeden C., Williams J.H., Gerdes T.G.H. et al.* Shuni virus as cause of neurological disease in horses // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 2. — P. 318–321.

2.3.10.1.3.3. Североамериканские буньявирусные лихорадки: Кэш-Валли, Тенсав, Нортвей, Тлакоталпан, Форт-Шерман (*Львов Д.К.*)

Вирусы впервые выделены: Кэш-Валли (CVV — Cashe Valley virus) — P. Holden и A. Hess в 1958 г. от *Culiseta inornata*, позднее — в 21 штате США, 4 провинциях Канады, на северо-востоке Мексики, на о. Ямайка (от комаров *Culiseta inornata*, *Aedes excrucians*, *Ae. taeniorhynchus*, *Psorofora confinnis*, *Anopheles grabhamii*, *An. quadrimaculatus*) [1]; Тенсав (TENV — Tensaw virus) — P.H. Coleman в 1960 г. от *An. crucians* на юге Алабамы в районе р. Тенсав (распространен на юго-востоке США — от Техаса до Флориды; выделен от людей, собак, хлопковых крыс, болотных кроликов, комаров *An. crucians*, *An. quadrimaculatus*, *An. punctipennis*, *Coq. perturbans*, *Ae. atlanticus*, *Ae. mitchellae*, *Ae. infirmatus*, *Ae. taeniorhynchus*, *Ps. confinnis*, *Culex salinarius*, *Cx. nigripalpus*) [3]; Нортвей (NORV — Northway virus) — C.H. Calisher и соавт. в 1971 г. от комаров рода *Aedes*, собранных на Аляске (распространен на Аляске, северо-западе Канады, в Калифорнии; выделен от комаров *Cs. alaskaensis*, *Ae. hexodontus*, *Ae. excrucians*, от красной полёвки (*Clethrionomys rutilus*)) [2, 3]; Тлакоталпан (TLAV — Tlacotalpan virus) — в 1961 г. W.F. Scherer и соавт. на восточном побережье Мексики от комаров *Coq. titillans*, собранных в окрестностях Веракрус (выделен от комаров *Coq. titillans*, *An. albimanus*, *Ae. taeniorhynchus*); Форт-Шерман (FSV — Fort Sherman virus) — J.A. Mangiafico и соавт. от лихорадящего человека в Панаме в 1987 г. [5].

Выявлены единичные случаи заболеваний, вызванных этими вирусами, протекающие с лихорадкой, изредка с явлениями менингита и энцефалита с летальным исходом. Переносчики — комары. Природный резервуар — млекопитающие [3, 4].

Литература

1. *Calisher C.H., Francy D.B., Smith G.C. et al.* Distribution of Bunyamwera serogroup viruses in Northern America, 1956–1984 // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1986. — V. 35. — P. 429–443.
2. *Calisher C.H., Lindsey H.S., Ritter D.G. et al.* Northway virus: a new Bunyamwera group arbovirus from Alaska // Can. J. Microbiol. — 1974. — V. 20. — P. 219–223.
3. *Campbell G.L., Matachzynski J.D., Reisdorf E.S. et al.* Second human case Cache Valley virus disease // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 5. — P. 854–856.
4. *Hardy J.L.* Arboviral zoonoses of North America // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 185–200.
5. *Mangiafico J.A., Sanchez J.L., Figueiredo L.T.* Isolation of a newly recognized Bunyamwera serogroup virus from a febrile human in Panama // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1968. — V. 39. — P. 593–596.

2.3.10.1.3.4. Южноамериканские буньявирусные лихорадки: Гуароа, Такайюма, Ксингу, Тукундуба (*Львов Д.К.*)

Вирус Гуароа (GROV — Guaroa virus) впервые выделен H. Groote и соавт. в 1956 г. в Колум-

бии, Бразилии, Панаме от комаров и больных людей [1]. В Бразилии также были изолированы вирусы Такайюма (от людей, обезьян, комаров *Anopheles cruzi*, *Haemagogus* sp.), Тукундуба и Ксингу [2].

Вызываемые вирусами заболевания у людей протекают с лихорадкой, головной болью, миалгией, прострацией. Выявлено по одному летальному случаю, вызванному вирусами Такайюма, Ксингу [1].

Переносчики — комары. Резервуар — грызуны, птицы, обезьяны, летучие мыши.

Литература

1. *Pinheiro F.P., Travassos da Rosa A.P., Freitos R.B. et al.* Aspectos clinicos-epidemiologicos das arboviruses // In: Instituto Evandro Chagas: 50 Anos de Contribuicoo as Ciencias Biologicas de la Medicina Tropical. — Belem: Fundocao Servicos de Saude publica, 1986. — 375 p.
2. *Pinheiro F.P., Travassos da Rossa A.P., Vasconcelos P.D.* Guaroa and other Bunyamwera group fevers // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 217–218.

2.3.10.1.3.5. Южноамериканские С-вирусные лихорадки

(*Львов Д.К.*)

Вирусы Маритуба (MTBV — Marituba virus) (1954 г. — выделен от обезьяны *Cebus apella*); Апеу (APEUV — Apeu virus) (1955 г. — от обезьяны *Cebus apella*); Итакви (ITQV — Itaqui virus) (1956 г. — от комаров); Карапару (CARV — Caraparu virus) (1956 г. — от обезьяны *Cebus apella*); Мадрид (MADV — Madrid virus) (1961 г. — от лихорадящего больного); Непуйо (NEPV — Nepuyo virus) (1956 г. — от комаров *Culex accelerans*); Орибока (ORIV — Oriboca virus) (1954 г. — от обезьяны *Cebus apella*); Осса (OSSAV — Ossa virus) (1961 г. — от лихорадящего больного); Рестан (RESV — Restan virus) (1963 г. — от комаров *Culex* sp.) способны вызывать заболевания у людей [1, 2].

Ареал вирусов включает Бразилию, Перу, Эквадор, Венесуэлу, Тринидад, Гвиану, Суринам в Южной Америке, Панаму, Гондурас, Гватемалу в Центральной Америке; Мексику и юг США — в Северной Америке [3]. АТ найдены у 0–40% населения [2, 3]. Среди комаров в качестве переносчиков наибольшее значение имеет род *Culex* (*Melanoconium*). Резервуаром среди позвоночных являются прежде всего грызуны родов *Proechimys*, *Oryzomys*, *Nectomys*, *Zygontomys*, некоторые марсупиалы и летучие мыши.

Клиническая картина заболевания у людей включает 4–5-дневную лихорадку, головную боль, миалгию, артралгию, тошноту, конъюнктивит, фотофобиию. Слабость наблюдается на протяжении нескольких недель после окончания острого периода.

Литература

1. *Causey O.R., Causey C.E., Maroja O.V. et al.* The isolation of arthropod- borne viruses including members of two hitherto undescribed serologic groups, in the Amazon region of Brazil // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1961. — V. 10. — P. 227–249.
2. *Pinheiro F.P., Travassos da Rosa A.P.* Group C Bunyaviral fevers // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press 1994. — P. 212–214.
3. *Shope R.E., Woodall J.P., Travassos da Rosa A.P.* The epidemiology of diseases caused by viruses in group C and Guama (Bunyaviridae) // In: The arboviruses: epidemiology and ecology / Ed. T.P. Monath. — Boca Raton: CRC Press, 1988. — V. 3. — P. 37–44.

2.3.10.1.3.6. Калифорнийский энцефалит

(*Колобухина Л.В., Львов С.Д.*)

Из 12 вирусов антигенного комплекса Калифорния (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*) 10 распространены в Америке, 3 — в Евразии и Африке. Из американских представителей комплекса значение в патологии человека установлено для вирусов калифорнийского энцефалита — КаЭ (1943 г., W.M. Hammon, от комаров рода *Aedes*, Калифорния), Ла-Кросс (1960 г., W.H. Thompson, из мозга больного, умершего от менингоэнцефалита), Джеймстаун-Каньон (1961 г., L.C. La Motte и соавт., от комаров *Culiseta inornata*) и зайца-беляка (1959 г., W. Burgdorfer и соавт., от зайца *Lepus americanus*).

Вирус КаЭ эндемичен в США (Калифорния, Нью-Мексико, Техас, Юго-Западная Вирджиния, Теннесси, Кентукки), в Канаде (провинция Манитоба) [9, 16]. Выявляется спорадиче-

ская заболеваемость с симптомами поражения ЦНС. Но основная заболеваемость вызывается вирусом Ла-Кросс (LACV — La Cross virus), эндемичным в 20 штатах США, главным образом в северных и центральных (Великие Равнины: Огайо, Висконсин, Миннесота, Айова, Индиана), где достигает 0,1–0,4‰ [16]. Случаи LACV-ассоциированного энцефалита совпадают с ареалом основного переносчика комаров *Ae. triseriatus* [12] к востоку от Скалистых гор [12]. К ранее известным очагам в Висконсине, Иллинойсе, Миннесоте, Индиане, Огайо в последние годы присоединились Западная Вирджиния, Северная Каролина и Теннесси со спорадическими случаями в Луизиане, Алабаме, Джорджии и Флориде. В настоящее время в циркуляцию вируса активно включились занесённые из Юго-Восточной Азии комары *Ae. albopictus* [14].

Клиническая картина варьирует от остролихорадочного синдрома, в ряде случаев с фарингитом и другими симптомами ОРВЗ, до энцефалита. Летальность 0,05%. Ежегодно выявляется 40–100 случаев. Болеют в основном дети до 10 лет (60%), что можно объяснить значительной иммунной прослойкой (до 40%) среди взрослых [6]. Вирусы Джеймстаун-Каньон (США, Канада) и зайца-беляка (север США и Канады) ассоциируются со спорадическими случаями лихорадки и энцефалита [16].

Переносчики — комары, для которых установлена трансовариальная и половая передача вируса, главным образом рода *Aedes* (*Ae. triseriatus*, *Ae. trivittatus*, *Ae. communis*, *Ae. vexans*, *Ae. sollicitans*, *Ae. dorsalis*), а также *Culex* (*Cx. pipiens*), *Anopheles* (*An. crucians*, *An. punctipennis*), *Psorophora* (*Ps. howardii*). Но основной переносчик в Америке — *Ae. triseriatus* [16]. Вирус выделен от интродуцированных из Юго-Восточной Азии комаров *Ae. albopictus*. Этот синантропный вид, являющийся основным переносчиком по крайней мере 22 арбовирусов, распространился в 30 штатах США [8, 13]. Среди позвоночных выявлена роль в циркуляции вируса белок, бурундуков; среди взрослых особей иммунная прослойка достигает на севере США 100%. Установлена также роль оленей. Горизонтальная и вертикальная передача вируса обеспечивает активную циркуляцию возбудителей, высокую заражённость комаров и стойкость природных очагов в относительно суровых условиях центральных и северных частей умеренного климатического пояса.

Все три вируса комплекса — Тягиня (1958 г., V. Bardos, V. Danielova, от комаров *Ae. caspius*, окрестности д. Тягиня в Словакии), Инко (1964 г., M. Brummer-Konvenkontio и соавт., от комаров *Ae. communis/punctor*, юг Финляндии) и зайца-беляка (ВЗБ), распространённых в Евразии, имеют значение в патологии человека. Циркуляция вирусов комплекса Калифорния установлена в Китае [10], где ассоциируется с заболеваемостью людей с явлениями энцефалита [11] и симптомами ОРВЗ, пневмонии, острого артрита [17]. Установлено циркумполярное распространение вирусов комплекса. В России их циркуляция выявлена от субарктического ландшафтного пояса до пустынь.

Всего выделен 251 штамм вирусов комплекса (табл. 2.3.27), причём во всех ландшафтных поясах всех физико-географических стран. Заражённость комаров, по нашим данным, возрастала от тундры к северной и средней тайге, однако наивысшие показатели заражённости комаров отмечены в лесостепи и степи Западной Сибири (Алтайский край). Идентификация этих штаммов выявила по крайней мере 3 вируса комплекса: Тягиня — 2 штамма, Инко — 44 штамма и ВЗБ — 183 штамма [5].

Во всех ландшафтных поясах на территориях к востоку от р. Енисей (Средняя, Северо-Восточная Сибирь, Северо-Притихоокеанская физико-географическая страна) выделены только штаммы ВЗБ. К западу от р. Енисей штаммы вируса Инко доминировали в тундре и лесотундре Западной Сибири, а ВЗБ — в остальных ландшафтах, расположенных южнее. В восточной части Фенноскандии и на севере Русской равнины одинаково часто выделяли штаммы Инко и ВЗБ [5].

Определение комаров до вида было проведено лишь частично в связи с огромным объёмом этой трудоёмкой работы. Преобладающее большинство штаммов изолировали из пулов, содержащих смесь видов комаров. Из

Таблица 2.3.27

Изоляция вирусов серокомплекса калифорнийского энцефалита от комаров рода *Aedes* в северных широтах России

Физико-географическая страна	Ландшафтный пояс	Собрано		Изолировано штаммов**					Заражённость комаров, %
		точек	комаров, тыс.	Т	И	ЗБ	СКлЭ	Всего*	
Фенноскандия	Тундра	3	10,6	0	0	0	0	0	0
	Лесотундра	2	5,7	0	0	0	0	0	0
	Северная тайга	19	25,8	0	2	2	2	6	0,0233
	Средняя тайга	8	99,4	0	0	0	18	18	0,0181
	Всего	**32**	**141,5**	**0**	**2**	**2**	**20**	**24**	**0,017**
Русская равнина	Тундра	11	26,3	0	1	1	0	2	0,0076
	Лесотундра	5	23,8	0	0	0	0	0	0
	Северная тайга	11	63,6	0	6	1	3	10	0,0157
	Средняя тайга	14	70,2	0	2	2	0	4	0,0057
	Южная тайга	1	5,3	0	1	7***	1	9***	0,1698
	Всего	**42**	**189,2**	**0**	**10**	**11*****	**4**	**25*****	**0,013**
Западная Сибирь	Тундра	19	81,0	0	9	1	1	11	0,0136
	Лесотундра	12	40,1	0	13	1	0	14	0,0349
	Северная тайга	13	52,8	1	1	2	1	5	0,0095
	Средняя тайга	32	91,4	0	4	6	17	27	0,0295
	Южная тайга	24	53,5	0	2	2	4	8	0,0150
	Лесостепь	13	43,3	1	1	2	7	11	0,0254
	Степь	12	41,6	0	2	11	29	42	0,1010
	Всего	**125**	**403,7**	**3**	**32**	**25**	**59**	**118**	**0,030**
Средняя Сибирь	Тундра	9	56,1	0	0	1	4	5	0,0089
	Лесотундра	7	57,4	0	0	0	4	4	0,0070
	Северная тайга	4	14,8	0	0	0	0	0	0
	Средняя тайга	14	53,1	0	0	3	5	8	0,0151
	Южная тайга	2	6,2	0	0	0	0	0	0
	Всего	**36**	**187,6**	**0**	**0**	**4**	**13**	**17**	**0,009**
Северо-Восточная Сибирь	Тундра	10	46,1	0	0	3	2	5	0,0108
	Лесотундра	8	31,2	0	0	2	0	2	0,0064
	Северная тайга	26	85,1	0	0	12	9	21	0,0247
	Средняя тайга	36	130,9	0	0	19	10	29	0,0222
	Всего	**80**	**293,3**	**0**	**0**	**36**	**21**	**57**	**0,019**
Северо-Притихоокеанская страна	Тундра	14	76,4	0	0	2	2	4	0,0052
	Лесотундра	10	30,0	0	0	1	1	2	0,0067
	Северная тайга	11	30,7	0	0	2	2	4	0,0130
	Средняя тайга	5	19,6	0	0	0	0	0	0
	Всего	**40**	**156,7**	**0**	**0**	**5**	**5**	**10**	**0,006**
Все физико-географические страны	Тундра	66	296,5	0	10	8	9	27	0,0091
	Лесотундра	44	188,2	0	13	4	5	22	0,0117

Продолжение табл. ↳

Окончание табл. 2.3.27

Физико-географическая страна	Ландшафтный пояс	Собрано		Изолировано штаммов**					Заражённость комаров, %
		точек	комаров, тыс.	Т	И	ЗБ	СКлЭ	Всего*	
	Северная тайга	84	272,8	1	9	19	17	46	0,0169
	Средняя тайга	109	464,6	0	6	30***	50	86***	0,0185
	Южная тайга	27	65,0	0	3	9	5	17	0,0262
	Лесостепь	13	43,2	1	1	2	7	11	0,0255
	Степь	12	41,6	0	2	11	29	42	0,1010
Итого		**355**	**1371,9**	**2**	**44**	**83*** **	**122**	**251*** **	**0,0183**

* Идентификация проведена с помощью реакции [биологической] нейтрализации.
** Т — Тягиня; И — Инко; ЗБ — зайца-беляка; СКлЭ — серокомплекс калифорнийского энцефалита.
*** Штамм изолирован из дикой популяции грызунов *Mus musculus*.

250 выделенных штаммов (1 штамм — от диких грызунов *Mus musculus*) лишь в 112 случаях было проведено определение комаров до вида (табл. 2.3.28). Остальные 138 штаммов были выделены от комаров рода *Aedes*, не идентифицированных до вида; 34% штаммов — от *Ae. communis*; 18% — из смешанных пулов, в которых преобладали *Ae. communis*. От других видов штаммы изолировали существенно реже. По 1 штамму удалось выделить от *An. maculipennis* и *Cs. Alaskaensis* [5].

Динамику сезонной заражённости комаров изучали на протяжении 2 лет на модели севера Русской равнины и востока Фенноскандии. В тундре эпидемический период начинается со 2-й декады июля и продолжается до начала августа, когда заканчивается активность комаров. В лесотундре эпидемический период начинается с 1-й декады июля и продолжается 1,5 мес., в северной тайге по крайней мере 2 мес. (июль–август), в средней и южной тайге первые штаммы изолировали во 2-й декаде июня. Заражённость комаров существенно возрастает в 3-й декаде июля и достигает максимума в середине–конце августа, когда общая численность комаров снижается [5].

Представленные материалы свидетельствуют о практически повсеместном распространении вирусов КаЭ во всех ландшафтных поясах, за исключением Арктики, всех шести обследованных физико-географических странах (на севере России), расположенных на территории более 10 млн км^2.

Заражённость комаров возрастает ($p < 0,01$) по мере продвижения от Субарктики (тундры) (0,0090 ± 0,0018%) к ландшафтному поясу средней тайги (0,0196 ± 0,0020%). Заражённость комаров в тундре и лесотундре близка к таковой в южной тайге Русской равнины (0,0122%), Америке (0,01%) и лесостепи Русской равнины (0,0100–0,0017%). В степном поясе Русской равнины заражённость комаров оказалась наименьшей (0,001%).

Таблица 2.3.28

Изоляция штаммов вирусов серокомплекса калифорнийского энцефалита от различных видов комаров рода *Aedes* на территории России

Виды комаров рода *Aedes*		Изолировано штаммов	
доминирующий	сопутствующие	число	%
communis		38	(33,9)
	nigripes	7	
	vexans	4	
	cinereus	1	
	cantans, excrucians, cinerius	4	
	cantans, punctor	1	
	excrucians, nigripes, ciprius	1	
	intrudens, punctor	1	
	riparius	1	
	*alaskaensis**	1	
Всего		58*	51,75
excrucians		4	(3,5)

Виды комаров рода *Aedes*		Изолировано штаммов	
доминирующий	**сопутствующие**	**число**	**%**
	nigripes, *cinerius*, *vexans*	2	
	mercurator, *flavescens*, *cataphylla*, *nigripes*, *cinereus*	1	
	punctor, *communis*, *nigripes*, *cataphylla*	1	
	cataphylla	1	
	nigripes	1	
Всего		9	8,0
cantans		7	6,25
flavescens		4	(3,5)
	cinereus, *mercurator*, *hexodontus*, *nigripes*	1	
	excrucians, *mercurator*, *nigripes*, *communis*	1	
	nigripes, *mercurator*	1	
Всего		7	6,25
ciprius	*excrucians*, *communis*	4	
	cantans, *caspius*, *cinereus*	2	
	nigripes, *excrucians*, *flavescens*	1	
Всего		7	6,25
punctor		1	
	intrudens, *nigripes*	4	
Всего		5	4,5
vexans		4	
	communis	1	
Всего		5	4,5
cataphylla		3	
	punctor, *communis*	1	
Всего		4	3,6
nigripes	*flavescens*	2	
	mercurator	1	
	impiger, *communis*, *punctor*	1	
Всего		4	3,6
hexodontus		3	2,6
eudes		1	0,9
mercurator, *nigripes*, *excrucians*		1	0,9
*maculipennis***		1	0,9
Всего		112	100

* Один штамм изолирован из комаров рода *Culiseta*.

** Один штамм изолирован из комаров рода *Anopheles*.

В лиственных лесах Русской равнины (0,0148%) [И.В. Галкина, личное сообщение] и бывшей Чехословакии (0,021%) заражённость комаров сравнима с нашими данными по ландшафтным поясам северной и средней тайги. По сравнению с результатами наших исследований заражённость комаров в северных широтах Америки выше, однако данные по северу Америки получены разными авторами, работавшими в разное время различными методами. Возможно, с этим связаны и необычайно высокие показатели заражённости комаров в тундре (0,06–0,14%). Такие высокие показатели в наименее благоприятной для циркуляции вирусов ландшафтной зоне объяснению не поддаются.

Число людей с АТ к вирусам комплекса КаЭ в тундре и лесотундре (27,8%), по нашим сводным данным обследования 8732 сывороток крови, существенно ниже, чем в северо- и среднетаёжном поясе (48 и 47% соответственно). Эти данные коррелируют с показателями заражённости комаров вирусами в этих ландшафтных поясах.

Данные распространения вирусов Тягиня, Инко и ВЗБ на севере Евразии позволяют предположить, что абсолютно доминирующий к востоку от р. Енисей ВЗБ является родоначальником вирусов комплекса. Его появление, вероятно, связано с олигоценовой китайско-маньчжурской фауной широколиственных лесов Восточной Сибири, эволюционировавшей в верхнетретичный период в охотскую фауну. Последняя, в свою очередь, распространялась в раннеледниковое время на север, запад и частично на восток тундры через древнюю Берингиду в Америку. С элементами этой фауны ВЗБ мог проникнуть на север американского континента и затем постепенно распространяться в южном направлении, положив начало формированию ряда других вирусов комплекса, циркулирующих в настоящее время главным образом в Северной Америке. Исходная популяция ВЗБ сейчас сохранилась на крайнем севере континента, где природные условия в общих чертах аналогичны исходному ландшафту в ледниковом периоде.

Интродукция вирусной популяции на запад, возможно, происходила двумя путями вокруг Среднесибирского плоскогорья: 1) через тундру, лежащую к северу от Среднесибирской платформы; 2) через южнотаёжные и лесостепные участки. Этим можно объяснить доминирование сейчас популяции ВЗБ в лесостепной части Сибири и таёжном поясе к западу от р. Енисей. По мере дальнейшего продвижения на запад в другие экологические системы популяция могла частично трансформироваться в вирусы Инко и Тягиня. Популяция вируса Инко через таёжный пояс попала в западную часть Субарктики Евразии и заселила её, а популяция вируса Тягиня — в зону лиственных лесов Европы, где она сейчас преобладает [4].

При вирусологическом исследовании комаров в центральной и южной частях Русской равнины выделены 63 штамма вирусов. Кроме того, четыре штамма изолированы из крови и СМЖ больных, три штамма — из органов грызунов (*Clethrionomis glareolus* — два штамма; *Apodemus sylvaticus* — один штамм).

Уровень заражённости комаров вирусами комплекса КаЭ зависел от ландшафтной зоны и сезона сбора материала. Заражённость комаров снижалась, как правило, с севера на юг. Отсутствие вирусов в зоне полупустынь можно объяснить недостаточным количеством собранных комаров.

В зоне южной тайги и смешанных лесов инфицированность комаров определялась с 3-й недели мая до 2-й недели августа, причём было отмечено два пика: в конце июня (1-я генерация комаров рода *Aedes*) и в конце июля — начале августа (2-я генерация комаров рода *Aedes*). В большинстве южных зон инфицированность регистрировалась со 2-й недели июня до конца августа с небольшим пиком в 1-ю неделю августа, что обусловлено появлением 2-й генерации комаров рода *Aedes* и пиком активности комаров родов *Culex*, *Coquillettidia*, *Anopheles* [7].

В степной и лесостепной зонах вирусы комплекса КаЭ изолировали от комаров, собранных в пойменных лесах Ростовской и Оренбургской обл., а также в предгорьях Кавказа (Краснодарский край). Абсолютное большинство штаммов выделено от комаров рода *Aedes*, что указывает на главную роль комаров этого рода в циркуляции вирусов комплекса КаЭ. В этих регионах в циркуляцию вирусов включаются комары рода *Anopheles* (выделено три штамма), которые экологически связаны с сельскохозяйственными животными и в силу этого играют важную роль в формировании антропогенных очагов.

В центре и на юге Русской равнины циркулируют вирусы Инко, Тягиня и ВЗБ. Результаты серологического обследования населения коррелируют с таковыми у комаров (рис. 2.3.31). Максимальная иммунная прослойка здорового населения зарегистрирована в зоне южной тайги. В ландшафтно-географических зонах, расположенных южнее, наблюдали постепенное снижение этого показателя. АТ к вирусу Инко определяли повсеместно, где преобладала циркуляция этого вируса. В зонах лесостепей и степей АТ к вирусам Тягиня и Инко отмечены с одинаковой частотой. В зоне полупустынь АТ к вирусу Тягиня выявлялись в два раза чаще, чем к вирусу Инко. Небольшое число штаммов, выделенных в этих природных зонах, не позволяет установить зависимость между циркуляцией вирусов и иммунной прослойкой населения, однако изучение этиологии заболеваний указывает на более активную циркуляцию вируса Тягиня в этих регионах.

Активная циркуляция вирусов комплекса на обследуемой территории России обусловливает регулярную регистрацию заболеваний, вызванных этими вирусами. Более 7% всех сезонных лихорадочных заболеваний этиологически связаны с вирусами комплекса КаЭ, а в некоторых природных зонах (южной тайге и смешанных лесах) этот показатель увеличивается до 10–12%. Клиническая характеристика инфекций, вызванных этими вирусами, а также их клиническая классификация описаны в ряде работ.

В зоне смешанных лесов основная этиологическая роль наиболее часто принадлежит вирусу Инко (50,4%), а в зоне полупустынь (Астраханская обл.) — вирусу Тягиня (76,5%). Заболевания, вызванные вирусами в центре и на юге Русской равнины, начинают регистрироваться с середины мая, достигая максимума в июле–августе. Отдельные случаи были отмечены

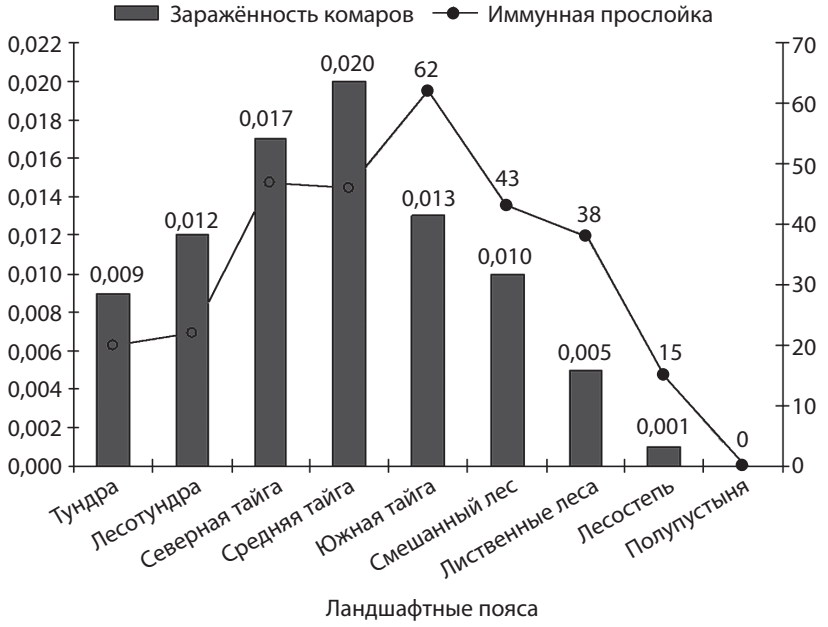


Рис. 2.3.31. Заражённость комаров и иммунная прослойка среди населения к вирусам комплекса КаЭ в ландшафтных поясах на севере России

в сентябре. Сезонная динамика заболеваемости в различных ландшафтных зонах коррелирует с сезонной динамикой заражённости комаров. У 183 (7,47%) из 2451 больных с недиагностированными заболеваниями в летнее время подтверждена этиологическая роль вирусов комплекса. Этиологическая роль вируса Инко установлена в 64 (35%) случаях, Тягиня — в 40 (21,9%), ВЗБ — в 14 (7,6%). У 65 (35,5%) больных определялись почти равные титры нейтрализующих АТ к вирусам комплекса, что не позволило дифференцировать этиологический агент, но принадлежность к серогруппе несомненна.

Заболевания регистрировали с мая по сентябрь: в мае выявлено 22 (12,02%) случая, в июне — 35 (19,13%), в июле — 67 (36,61%), в августе — 54 (29,51%), в сентябре — 5 (2,73%). Сезонная динамика во всех ландшафтных зонах была идентична: максимальное число заболеваний отмечено в июле–августе. Заболеваемость в виде спорадических случаев и небольших вспышек выявлялась повсеместно, но чаще в зонах тайги и лиственных лесов европейской части России и Западной Сибири. Большинство больных были в возрасте 15–40 лет, причём лица до 30 лет составили 52,5% [3].

Анализ клинической картины выявленных случаев показал, что у 79,8% больных заболевание протекало без признаков поражения ЦНС, у 20,2% — с синдромом острой нейроинфекции, у 8,9% имелись клинико-рентгенологические признаки изменений в бронхолёгочной системе.

Сопоставление клинической формы и этиологического фактора показало, что вирусы Инко и Тягиня вызывают заболевания, протекающие как без поражения ЦНС (65,6 и 92,5% соответственно), так и с синдромом острой нейроинфекции, при которой ведущая роль принадлежала вирусу Инко — 34,4%. Этиологическая роль ВЗБ установлена в 14 случаях заболевания без симптомов со стороны ЦНС.

Наблюдали 83 больных с гриппоподобной формой болезни. Инкубационный период составил 7–14 сут. Были характерны острое начало, высокая температура тела, которая достигала максимальных цифр (39–40 °С) у 98,9% больных уже в 1-е сутки. Длительность лихорадочного периода составила 4,48 ± 0,30 сут. Одним из основных симптомов была интенсивная головная боль, которая появлялась с первых часов, зачастую сопровождалась го-

ловокружением, тошнотой (31,3%) и рвотой (21,7%). Продолжительность её составила 3,62 ± 0,26 сут [1].

При осмотре больных отмечали инъекцию склер (59,0 ± 3,4%), гиперемию лица и шеи (10,8 ± 3,4%), в ряде случаев (3,6%) — пятнисто-папулёзную сыпь на коже туловища и конечностей. Нарушения верхних дыхательных путей характеризовались гиперемией слизистой оболочки ротоглотки (95,2 ± 2,3%), заложенностью носа и сухим непродолжительным кашлем (13,2 ± 3,7%). В лёгких при аускультации у 26,5 ± 4,8% больных определялись жёсткое дыхание, сухие хрипы, усиление бронхососудистого рисунка на рентгенограммах. Среди симптомов со стороны ЖКТ наиболее часто отмечали снижение аппетита, боль в животе без чёткой локализации с неустойчивым стулом (у 18,1% больных), небольшое увеличение печени с кратковременным повышением активности трансфераз в крови. У 8,9 ± 2,4% больных в клинической картине болезни ведущими являлись воспалительные изменения в бронхолёгочной системе: бронхиты и пневмонии. Обращала на себя внимание выраженность интоксикации: высокая лихорадка (39,2 ± 0,21 °С), тошнота и рвота (53,8% больных), явления менингизма (30,7%). Пневмония во всех случаях носила очаговый характер с полной регрессией воспалительных изменений через 14,44 ± 1,36 сут.

У 8% из 463 обследованных с острыми заболеваниями нервной системы (серозный менингит, менингоэнцефалит, арахноидит, острый энцефаломиелит, серонегативный клещевой энцефалит) установлена этиологическая роль вирусов комплекса: *Инко* — 56,7 ± 8,1%; *Тягиня* — 8,1 ± 4,5%; *недифференцированные вирусы* — 35,1 ± 7,8%. Возраст больных с поражением ЦНС колебался от 3 до 61 года, большинство (51,5%) составляли лица в возрасте 21–30 лет. Серозный менингит наблюдали у 29 больных, поступивших в стационар в среднем через 3,3 сут. Начало заболевания острое. Была характерна высокая температура тела с максимальными значениями в 1-е сутки болезни у большинства (58,6%) больных. Продолжительность лихорадочного периода составила 4,54 ± 0,05 сут с критическим (37,9%) или лестницеобразным (62,1%) снижением. Головная боль отмечена у 100% больных, у 31% она сопровождалась головокружением. Рвота появлялась на 1-е (53,6%) или 2-е (46,4%) сутки и у 67,7% больных она повторялась. Менингеальные признаки имелись у 96,5% больных, но в большинстве случаев были слабовыраженными, диссоциированными. Так, у 37,9% больных определялась только ригидность затылочных мышц. Продолжительность менингеальных признаков составила 3,50 ± 0,4 сут. Клеточный состав СМЖ (исследовали на 4,57 ± 0,54-е сутки болезни) лимфоцитарный, чаще трёхзначный — до 500 клеток (55,6%); количество белка у 41,4% больных снижено (0,15 ± 0,02 г/л), у остальных соответствовало нормальным значениям (0,31 ± 0,01 г/л). У 34,5% наблюдаемых пациентов с синдромом острой нейроинфекции имелись клинико-рентгенологические признаки бронхита и очаговой пневмонии.

Менингоэнцефалит, вызванный вирусом Инко, характеризовался острым началом, быстрым развитием очаговой симптоматики (атаксия, горизонтальный нистагм, нарушение координаторных проб) на фоне общеинфекционного и менингеального синдромов, воспалительными изменениями СМЖ. Изменения на электроэнцефалограмме носили стойкий характер: отсутствие α-ритма, преобладание низкоамплитудной активности (до 10 мкВ), единичные колебания до 10–15 мкВ сохранялись в течение 3 лет (период наблюдения) [1].

Таким образом, в клинической картине заболеваний можно выделить две основные формы: гриппоподобную с преимущественным поражением бронхолёгочной системы и нейроинфекционную. При последней приоритетная роль принадлежит вирусу Инко.

По данным экспериментального заражения белых мышей, сирийских хомячков и обезьян при различных путях введения вируса наибольшая патогенность установлена у штаммов ВЗБ, промежуточная — у Инко, наибольшая — у Тягиня. Отсутствие в наших материалах данных о нейропатогенности ВЗБ для людей мы объясняем весьма ограниченными наблюдениями в районах доминирования этого вируса (тундра и все ландшафтные зоны к востоку от р. Ени-

сей). Близкий к нему антигенно и биологически вирус Ла-Кросс вызывает на севере американского континента тяжёлую нейроинфекцию.

У большинства наблюдаемых пациентов заболевание ограничивалось общеинфекционными проявлениями и завершалось полным выздоровлением в течение 5–7 сут. Однако полиорганность поражения в результате вовлечения в патологический процесс бронхолёгочной системы, почек, печени, ЦНС свидетельствует о возможности генерализации инфекции, что согласуется с данными экспериментального изучения на животных при различных путях заражения.

Филогенетический анализ штаммов, изолированных на территории Российской Федерации, показал их наибольшую генетическую близость по всем сегментам S, M, L к наиболее патогенному северо-американскому вирусу Ла-Кросс [15]. Но существенные с ним различия позволили предположить, что штаммы, изолированные в Северной Евразии, относятся к самостоятельному вирусу группы КаЭ, получившему обозначение Хатанга по названию реки на п-ве Таймыр, где был изолирован ряд штаммов [2].

Литература

1. *Колобухина Л.В., Львов Д.К., Скворцова Т.М. и др.* Заболевания в России, ассоциированные с вирусами серогруппы калифорнийского энцефалита // Вопр. вирусол. — 1998. — № 1. — С. 14–17.
2. *Лаврентьев М.В., Прилипов А.Г., Львов С.Д., Львов Д.К.* Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей штаммов вируса Хатанга — нового представителя серокомплекса калифорнийского энцефалита, изолированных в различных регионах Российской Федерации // Вопр. вирусол. — 2008. — № 6. — С. 25–29.
3. *Львов Д.К., Громашевский В.Л., Скворцова Т.М. и др.* Циркуляция вирусов серокомплекса Калифорния (Bunyaviridae, Bunyavirus) в центральной и южной частях Русской равнины // Вопр. вирусол. — 1998. — № 1. — С. 10–14.
4. *Львов С.Д.* Калифорнийский энцефалит // В кн.: Арбовирусы и арбовирусные инфекции / Ред. Д.К. Львов, С.М. Клименко, С.Я. Гайдамович. — М.: Медицина, 1989. — С. 212–214.
5. *Львов С.Д., Громашевский В.Л., Морозова Т.Н. и др.* Распространение вирусов серогруппы калифорнийского энцефалита (Bunyaviridae, Bunyavirus) в северных широтах России // Вопр. вирусол. — 1997. — № 5. — С. 229–235.
6. *Chun R.W.M.* Clinical aspects of La Crosse encephalitis: neurological and psychological sequele // In: California serogroup viruses / Ed. A.R. Liss. — New York, 1983. — P. 193–212.
7. *Demikhov V.G., Chaitsev V.G., Butenko A.M. et al.* California serogroup virus infections in the Ryazan region of the USSR // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1991. — V. 45. — P. 371.
8. *Gerhardt R.R., Gottfried R.L., Apperson C.S. et al.* First isolation of La Crosse virus from naturally infected Aedes albopictus // Emerg. Infect. Dis. — 2001. — V. 7. — № 5. — P. 807–811.
9. *Grimstad P.R.* California group viral infection // In: Handbook of zoonoses. SectionB: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 71–79.
10. *Gu H.X., Artsob H.* The possible presence of Tahyna (Buniyaviridae, California serogroup) virus in the People's Republic of China // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. — 1987. — V. 81. — P. 693.
11. *Gu H.X., Artsob H., Lin Y.Z. et al.* Arboviruses as aethiological agents of encephalitis in the Peoples Republic of China // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. — 1992. — V. 86. — P. 198–201.
12. *Haddow A.D., Odoi A.* The incidence risk, clustering and clinical presentation of La Crosse virus infections in the eastern United States, 2005–2007 // PLoS One. — 2009. — V. 4. — P. e. 6145.
13. *Kitron U., Swanson J., Crandell M. et al.* Information of Aedes albopictus into a La Crosse virus-enzootic site in Illinois // Emerg. Infect. Dis. — 1998. — V. 4. — № 4. — P. 627–630.
14. *Lambert A.J., Blair C.D., D'Anton M. et al.* La Crosse virus in Aedes albopictus mosquitoes, Texas, USA, 2009 // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 5. — P. 856–858.
15. *Lambert A.J., Lanciotti R.S.* Molecular characterization of medically important viruses of the genus orthobuhyavirus // Gen. Viraol. — 2008. — V. 89. — P. 2580–2585.
16. *Le Duc J.W.* Epidemiology and ecology of the California serogroup viruses // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1987. — V. 37. — Suppl. 3. — P. 60–68.
17. *Lu Z., Lu X.-J., Zang S. et al.* Tahyna virus and human infection, China // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 2. — P. 306–309.

2.3.10.1.3.7. Лихорадка Ганджам

(*Львов Д.К.*)

Вирус, антигенно родственный вирусу болезни овец Найроби, распространен в Восточной и Южной Индии, впервые выделен в 1954 г.

C.N. Dandawate и соавт. от собранных на овцах, козах, птицах клещей *Haemaphysalis intermedia*, *Haem. wellingtoni*, от комаров *Culex vishnui*, от людей и овец [3]. Вызывает лёгкое лихорадочное заболевание у людей. Известны случаи лабораторного заражения [1, 2].

Литература

1. *Banerjee K., Gupta N.P., Goverdhan M.K.* Viral infections in laboratory personnel // Indian J. Med. Res. — 1979. — V. 9. — P. 363–373.
2. *Dandawate C.N., Work T.H., Webb J.R. et al.* Isolation of Ganjam virus from a human case of febrile illness: a report of a laboratory infection and serological survey of human sera from three different states of India // Indian J. Med. Res. — 1969. — V. 57. — № 6. — P. 975–982.
3. *Marchett N.J.* Arboviral zoonoses of Asia // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds.: G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 275–288.

2.3.10.1.3.8. Лихорадка Рифт-Валли
(*Львов Д.К.*)

Вирус Рифт-Валли (RVFV — Rift Valley virus), относящийся к роду *Phlebovirus*, впервые выделен R. Daubney и соавт. в 1930 г. в Кении от больного ягнёнка. Инфекция распространена главным образом в Африке и на Аравийском п-ве. Известны массовые эпизоотии среди МРС и КРС с абортами, летальностью до 10–20%, а среди новорождённых — до 100%. До конца 1970-х годов были известны эпизоотии, охватившие до 100–500 тыс. домашних животных. В этот период среди людей регистрировались лишь спорадические, легкопротекающие заболевания. Первые летальные случаи выявлены в 1974–1978 гг. в ЮАР и Зимбабве, а также во время крупных эпидемий 1977–1978 гг. в Египте. В последнем случае инфекция была занесена из Судана, когда, по официальным данным, заболело более 200 тыс. чел., а по некоторым данным, — от 1,5 до 10,0 млн с летальностью 30–60%. Вирус выделен в Восточной (Кения, Уганда, Танзания), Южной (ЮАР, Мозамбик, Зимбабве) [7, 28, 38], Северной (Египет, Судан), Западной (Сенегал) [36, 37] Африке [12, 14, 23, 28], Саудовской Аравии и Йемене [30], Израиле [28]. Заболевание может быть занесено и в другие, в том числе неэндемичные, районы Средиземноморского бассейна, Юго-Западной Азии (долины больших рек с орошаемыми зонами). В 2007–2010 гг. вспышки возникли в Восточной (преимущественно в Кении) и Западной Африке [2, 21, 22, 26], на Коморских о-вах и на о. Мадагаскар [1] в Индийском океане [8–10, 29, 31], в Саудовской Аравии [3, 15]. МРС и КРС активно вовлекается в циркуляцию вируса со 100% гибелью новорождённых животных [11, 28]. В октябре 2004 г. в Мавритании зафиксировано 25 случаев с 16% смертностью животных. АТ выявлены у 46% домашних и ряда диких животных [17, 20, 24]. Верблюды являются амплификаторами в очагах инфекции [16, 29]. Вирус выделен от комаров *Cx. poicillipes*. Вирус принадлежит к центрально-восточному африканскому генотипу [18]. Обострению эпизоотической и эпидемической ситуации обычно предшествуют обильные дожди [1].

Переносчики — комары (26 видов) [32, 35] и мокрецы. Основное значение имеют *Culex pipiens fatigans* (Египет), ряд видов рода *Aedes* (*Ae. macintoshi*), у которых установлена трансовариальная передача вируса [28]. При кормлении на животном с виремией комары *Cx. theileri* (ЮАР), *Cx. zambaensis* (Кения) заражались до 87% с последующей биологической трансмиссией в 40% случаев [33]. Другие активные переносчики — *Cx. antennatus*, некоторые виды родов *Aedes*, *Anopheles coustanii*, *Coqillettidia africana*, *Coq. uniformis* [34, 35, 37]. Заражённость комаров в очагах достигает 20% [13, 22].

Заражение возможно через инфицированное мясо и аэрозольным путём. Описано инфицирование ветеринаров, лабораторных работников. Предполагается существование природных очагов в Южной и Восточной Африке в лесах и кустарниково-луговых стациях с относительно большим количеством осадков. Каждые 5–15 лет в период дождевого сезона происходит распространение инфекции в районе выпаса домашних животных с возникновением крупных эпидемических вспышек [36]. Из диких позвоночных вирус выделен у антилоп [28].

В эндемичных районах у 5–15% населения находят специфические противовирусные

АТ. Инкубационный период 2–5 сут. Начало острое. Характерно двухволновое течение. В острой фазе развиваются прогрессирующие геморрагические проявления, желтуха, почечная недостаточность. Основные клинические симптомы: 1) остролихорадочный, с головной и мышечной болью, явлениями гепатита; 2) геморрагический, с развивающейся на 2–4-е сутки желтухой вследствие поражения печени и геморрагического шока, обычно со смертельным исходом; 3) энцефалитический, с развивающимися на 5–15-е сутки менингеальными явлениями, галлюцинациями, спутанностью сознания, иногда комой, значительной летальностью, остаточными явлениями у выздоровевших; 4) окулярный (1% случаев), с развитием на 7–20-е сутки экссудативных формаций на сетчатке глаз с постепенной потерей зрения. Летальность — 3,5% и более [7, 27–29]. Смерть наступает при выраженном некрозе печени.

Меры профилактики: карантин, поголовная вакцинация скота убитой и живой вакцинами. Для лечения людей рекомендуется использование ИФН, рибавирина, иммунной сыворотки [28]. Инактивированная вакцина применяется для иммунизации лабораторных работников по схеме 0–7–28-е сутки с ревакцинацией через год [2, 28].

Филогенетическое изучение 198 штаммов из Саудовской Аравии и 18 африканских стран, выделенных в 1944–2010 гг., выявило 15 генетических подгрупп [5, 6, 19, 30]. Для диагностики разработаны высокочувствительные и специфичные варианты ПЦР [4].

Литература

1. *Andriamandimby S.F., Randrianarivo-Solofoniana A.E., Jeanmaire E.M. et al.* Rift Valley fever during rainy seasons, Madagaskar, 2008 and 2009 // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — P. 963–969.
2. *Anyamba A., Chretien J.P., Small J. et al.* Prediction of a Rift Valley fever outbreak // Proc. Natl. Ac. Sci. USA. — 2009. — V. 106. — P. 955–959.
3. *Aradiab I.E., Erickson B.R., Elageb R.M. et al.* Rigt Valley fever, Sudan, 2007 and 2010 // Emerg. Infect. Dis. — 2013. —V. 19 — № 2. — P. 246–253.
4. *Bird B.H., Bawiec D.A., Ksiazek T.C. et al.* Highly sensitive and broadly reactive quantitative reverse transcription — PCR assay for high-throughpat detection of Rift Valley fever virus // J. Clin. Microbiol. — 2007. — V. 45. — P. 3506–3513.
5. *Bird B.H., Githinji J.W., Macharia J.M. et al.* Multiple virus lineages sharing common recent ancestry were associated with a large Rift Valley fiver outbreak among livestock in Kenya during 2006–2007 // J. Virol. — 2008. — V. 82. — P. 11152–11156.
6. *Bird B.H., Khristova M.L., Rollin P.E. et al.* Complite genome analysis of 33 ecologically and biologically diverse Rift Vally fever virus strains reveals widespread virus movement and low genetic diversity due to recent common ancesty // J. Virol. — 2007. — V. 81. — P. 2805–2816.
7. *Bird B.H., Ksiazek H.G., Nichol S.T. et al.* Rift Valley fever virus // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 2009. — V. 234. — P. 883–893.
8. *Carroll S.A., Reynes J.M., Khristova M.L. et al.* Genetic evidence for Rift Valley fever outbreakes in Madagaskar resulting from virus introductions from East African mainland rather than enzootic maintenance // J. Virol. — 2011. — V. 85. — P. 6162–6167.
9. *Cetre-Sossah C., Pedarrieu A., Guis H. et al.* Prevalence of Rift Valley Fever among ruminants, Mayotte // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 6. — P. 972–975.
10. *Cetre-Sossah C., Zeller H., Grandadam M. et al.* Genome analysis of Rift Valley fever virus, Mayotte // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 6. — P. 969–971.
11. *Chevalier V., Lancelot R., Thiongane Y. et al.* Rift Valley fever in small Ruminants, Senegal, 2003 // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 11. — P. 1693–1700.
12. *Clement A.C., Pfeiffer D.U., Martin V. et al.* Rift Valley fever atlas for Africa // Prev. Vet. Med. — 2007. — V. 82. — P. 72–82.
13. *Crabtree M., Sang R., Lutomiah J. et al.* Arbovirus surveillance of mosquitoes collected at sites of active Rift Valley fever virus transmission: Kenya, 2006–2007 // J. Med. Entomol. — 2009. — V. 46. — P. 961–964.
14. *Dar O., McIntyre S., Hogarth S. et al.* Rigt Valley fever and neoparadigm of research and development for zoonotic disease cjntrol // Emerg. Infect. Dis. — 2013. —V. 19 — № 2. — P. 189–193.
15. *Elfadil A.A., Hasab-Allah K.A., Defa-Allaho N.* Factors associated with Rift Valley fever in South-West Saudi Arabia // Rev. Sci. Tech. — 2006. — V. 25. — P. 1137–1145.
16. *El-Harrak M., Martin-Folgar R., Llorente F. et al.* Rift Valley and West Nile virus antibodies in Camels, North Africa // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 27. — P. 2372–2374.
17. *Evans A., Gakuya F., Paweska J.T. et al.* Prevalence of antibodies against Rift Valley fever virus in Kenyan

wildlife // Epidemiol. Infect. — 2007. — V. 11. — P. 1–9.
18. *Faye O., Diallo M., Diop D. et al.* Rift Valley fever outbreak with East-Central African virus lineage, Mauritania, 2003 // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — № 7. — P. 1016–1023.
19. *Geobbelaar A.A., Weyer J., Leman P.A. et al.* Molecular epidemilogy of Rift Valley fever virus // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 12. — P. 2270–2276.
20. *Jeanmaire E.M., Rabinarivahiny R., Biarmann M. et al.* Prevalence of Rift Valley fever infection in ruminants in Madagaskar after 2008 outbreak // Vector Borne Zoonotic Dis. — 2011. — V. 11. — P. 395–402.
21. *La Beaud A.D., Muchiri E.M., Ndzovu M. et al.* Interepidemic Rift Valley fever virus seropositivity, Northeastern Kenya // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 8. — P. 1240–1246.
22. *La Beaud A.D., Sutherland L.J., Muiruri S. et al.* Arbovirus prevalence in mosquitoes in Kongo // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 2. — P. 233–241.
23. *Laughlin L.W., Meegan J.M., Strausbaugh L.J. et al.* Epidemic Rift fever in Egypt: observation in the spectrum of human illness // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. — 1979. — V. 73. — P. 630–633.
24. *National* Institute for Communicable Diseases. Special Pathogens Unit and outbreak response unit. Viral hemorrhagic fevers outbreaks in South Africa // Communicable Diseases surveillance Bulletin. — 2011. — V. 9. — P. 22–26.
25. *Ould A.B., ElMamy O., Baba M.O. et al.* Unexpected Rift Valley fever outbreak, Northern Mauritania // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 10. — P. 1894–1896.
26. *Outbreaks* of Rift Valley fever in Kenya, Somalia and United Republic of Tanzania, December 2006 — April 2007 // Wkly Epidemiol. Rec. — 2007. — V. 82. — P. 169–178.
27. *Pepin M., Bouloy M., Bird B.H. et al.* Rift Valley fever (Bunyaviridae: Phlebovirus): an update on pathogenesis molecular epidemilogy fever vectors, diagnosis and prevention // Vet. Res. — 2010. — V. 41. — P. 61.
28. *Peters C.J., Linthicum K.J.* Rift Valley fever // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 125–138.
29. *Roger M., Girard S., Faharoudine A. et al.* Rift Valley in ruminants, Repulic of Comoros, 2009 // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 7. — P. 1319–1320.
30. *Shoemaker T., Boulianne C., Vincent M. J. et al.* Genetic analysis of viruses associated with Emergence of Rift Valley fever in South Arabia and Yemen, 2000–2001 // Emerg. Infect. Dis. — 2002. — V. 8. — № 12. — P. 1415–1420.
31. *Sissoko D., Giry C., Gabrie P. et al.* Rift Valley fever, Mayotte, 2007–2008 // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 4. — P. 568–570.
32. *Turell M.J., Dohm D.J., Mores C.N. et al.* Potencial for North American mosquitoes to transmit Rift Valley fever virus // J. Amer. Mosq. Control. Assoc. — 2008. — V. 24. — P. 502–508.
33. *Turell M.J., Lee J.S., Richardson J.H. et al.* Vector competence of Kenyan Culex zambaensis and Cuex quinquefasciatus mosquitoes for Rift Valley fever virus // J. Amer. Mosq. Control Assoc. — 2007. — V. 23. — P. 378–382.
34. *Turell M.J., Linthicum K.J., Patrican L.A. et al.* Vector competence of selected African mosquitoes (Diptera: Culicidae) species for Rift Valley fever virus // J. Med. Entomol. — 2008. — V. 45. — P. 102–108.
35. *Turell M.J., Salluzo J.-F., Tammariello R.F. et al.* Generation and transmision of Rift Valley fever reassortants by the mosquitoes Culex pipiens // J. Gen. Virol. — 1990. — V. 71. — P. 2307–2312.
36. *Willson M.L.* Rift Valley fever virus ecology and epidemiology of disease emergence // Ann. New York Acad. Sci. — 1994. — V. 740. — P. 69–180.
37. *Wilson M. L., Chapman L. E., Hall D.B. et al.* Rift Valley in rural northern Senegal: human risk factors and potential vectors // Amer. J. Trop. Med. Hyg., 1994. — V. 50. — P. 663–675.
38. *Woods C.W., Karpati A.M., Grein T. et al.* An outbreak of Rift Valley fever in Northeastern Kenya, 1977–1998 // Emerg. Infect. Dis. — 2002. — V. 8. — № 2. — P. 138–144.

2.3.10.1.4. Реовирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.12)

2.3.10.1.4.1. Лихорадка Орунго

(*Львов Д.К.*)

Вирус Орунго (ORUV — Orungo virus) относится к роду *Orbivirus*. Известны 4 серотипа. Этот вирус назван в честь деревни Орунго в округе Тесо в Уганде, где были собраны комары *Anopheles funestus*, из которых в 1959 г. Williams и Woodall выделили возбудитель заболевания. Ареал охватывает Уганду, Нигерию, Сьерра-Леоне, Буркина-Фасо, ЦАР [2].

В природных очагах в циркуляции вируса принимают участие обезьяны [3]. Вирус выделен от людей, комаров *Aedes dentatus*, *Culex perfuscus*, *An. gambiae*. АТ найдены у домашних животных: верблюдов, крыс, овец, коз. У людей в Уганде вируснейтрализующие АТ обнаружены в 23% случаев [4].

Описано несколько вспышек заболевания среди людей, протекающих с лихорадкой до 7 сут, тошнотой, рвотой, миалгией, головной болью, появляющейся на 3-и сутки папулёзной сыпью, конъюнктивитом, лейкопенией [1]. Описан случай лабораторного заражения.

Литература

1. *Fabiyi A., Tomori O., El-Bayoumi M.S.* Epidemies of a febrile illness associated with Ug MP 359 virus in Nigeria // W. Afr. Med. J. — 1975. — V. 23. — № 1. — P. 9–11.
2. *Jupp P.G.* Arboviral zoonoses in Africa // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 261–273.
3. *Saluzzo J.F.* Ecological study of Orungo virus in Central Africa // Ann. Viral. — 1983. — V. 134. — P. 327–331.
4. *Tomori O., Fabiyi A.* Neutralizing antibodies to Orungo virus in men and animals in Nigeria // Trop. Geogr. Med. — 1977. — V. 21. —№ 1. — P. 33–38.

2.3.10.1.4.2. Сидорнавирусные инфекции. Лихорадка Банна (*Львов Д.К.*)

Вызывается вирусами Банна, Кадипиро, Ляонинг, принадлежащими к роду *Seadornavirus* сем. *Reoviridae* (см. пар. 1.2.2.5.11).

Вирус Банна (BAV — Banna virus) впервые выделен в 1987 г. из СМЖ и сыворотки крови больных энцефалитом [1, 2, 4, 5] и комаров родов *Culex* и *Anopheles*, свиней, КРС в провинции Юньнань на юге КНР [6]. Позднее вирус, связанный со вспышками энцефалита и гриппоподобных заболеваний, обнаружен в провинции Синьцзин на западе КНР. От комаров вирус выделен в различных провинциях КНР, включая Пекин, Ганьсу, Хайнань, Хэнань, Шанси, а также на Центральной Яве в Индонезии [3], Вьетнаме.

Клиническая картина включает симптомы лихорадки, миалгии, артралгии, в ряде случаев — неврологической симптоматики, включая энцефалит [1]. Дифференциальный диагноз проводится с ЯЭ и лихорадкой денге. Для лабораторной диагностики используется ИФА и ОТ-ПЦР. Дифференциальная диагностика с ЯЭ обязательна, поскольку часто очаги Банна и ЯЭ являются сопряжёнными [3].

Вирус Кадипиро (KDV — Kadipiro virus) изолирован от комаров рода *Culex* на о. Ява, а вирус Ляонинг (LNV — Liaoning virus) выделен от комаров *Aedes dorsalis*.

Литература

1. *Attoui H., Jaafar M., Micco P. et al.* Coltiviruses and Seadornaviruses in North America, Europe and Asia // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — P. 1673–1679.
2. *Attoui H., Mohd Jaafar F., Belhouchet M. et al.* Liaoning virus, a new Chinese Seadorna virus that replicates in transformed and embrionic mammalian cells // J. Gen. Virol. — 2006. — V. 87. — P. 199–208.
3. Liu *H., Li M.-H., Zhai Y.-G. et al.* Banna virus, China, 1987–2007 // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 18. — P. 514–517.
4. *Meng W.S., Zhang J.B., Sun X.H. et al.* Isolation and identification of arboviruses from mosquitoes pools in some regions of Liaoning province, China // Chin. J. Epidemiol. — 2009. — V. 30. — P. 50–54.
5. *Xu P., Wang T., Zuo J. et al.* New orbiviruses isolated from patients with unknown fever and encephalitis in Yunnan province // Chin. J. Virol. — 1990. — V. 6. — P. 27–33.

2.3.10.2. Арбовирусные инфекции, передаваемые мокрецами (*Львов Д.К.*)

Мокрецы (*Diptera*: *Heleidae*) являются переносчиками ряда арбовирусов. Кровососущие насекомые рода *Culicoides* — основные переносчики вирусов синего языка овец, африканской болезни лошадей, Оропуш, буньявирусов из группы Симбу, болезни овец Найроби, некоторых рабдовирусов (Чандипура, везикулярного стоматита Индиана), Мэйн-Дрейн, Локерн и дополнительными для вирусов ВЭЛ, Баттонвилоу, Дугбе, Санго, Шуни и некоторых других. От мокрецов рода *Lasiochelaea* (*L. taiwana*) в КНР выделен вирус ЯЭ. Возможно, что такие довольно скудные положительные результаты по выделению арбовирусов из мокрецов объясняются относительно сложной работой по их сбору и определению. Особенности их эволюции дают основание думать, что эти кровососущие насекомые имеют существенно большее значение в циркуляции арбовирусов, чем это известно.

2.3.10.2.1. Буньявирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.4)

2.3.10.2.1.1. Лихорадка Оропуш (*Львов Д.К.*)

Вирус (OROV — Oropuche virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*, серокомплекс Симбу — см. пар. 1.2.2.5.4) впервые выделен C.R. Anderson и соавт. в 1955 г. от человека с однодневной лихорадкой и от комаров *Coquillettidia venezuelensis* на Тринидаде, а затем в Бразилии от ленивца *Bradipus tridactilus* и комаров *Ochlerotatus serratus*. С тех пор в 1960–2009 гг. описаны более 30 вспышек в Бразилии, Перу, Панаме, Тринидаде и Тобаго. Были инфицированы более 500 тыс. чел. [1, 4, 7, 8]. В апреле–мае 1961 г. в окрестностях г. Белен (штат Пара, Бразилия) возникла эпидемия, охватившая более 11 тыс. чел. Вспышки (до 300 тыс. чел.) и позднее возникали в Бразильской Амазонии [1, 5]. Вспышки описаны также в Панаме и Перу. АТ найдены у населения Колумбии. Имеются случаи лабораторного заражения. В городах вирус передаётся от человека к человеку через укус мокрецов *Culicoides paraensis* с дневной активностью, с пиком активности перед закатом солнца. Второстепенные переносчики — комары *Culex quinquefasciatus* [2]. Резервуаром среди позвоночных, возможно, служат ленивцы (*Bradypus tridactylus*), обезьяны [2].

Заболевание начинается внезапно после 4–6-суточного инкубационного периода. Протекает в виде лихорадки, иногда с сыпью, головной, мышечной и суставной болью, головокружением, в ряде случаев с симптомом менингита, энцефалита (фотофобия, ригидность шейных мышц, диплопия, тошнота, рвота). Исход благоприятный. Продолжительность 2–7 сут (обычно 3–5 сут), период реконвалесценции 2–3 нед., в течение которого некоторые симптомы могут появляться вновь. Для диагностики используются РТГА, РН и ИФА [3, 6]. Предполагается появление в Бразилии вируса около 200 лет назад с формированием генотипа I, от которого произошли в процессе эволюции и другие генотипы [8].

Литература

1. *Azevedo R.S., Nunes M.R., Chiang J.O. et al.* Reemergence of Oropouche fever, Northern Brazil // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — № 6. — P. 912–915.
2. *Dixon K.E., Travassos da Rosa A.P., Travassos da Rosa J.F. et al.* Oropuche virus: II. Epidemiological observations during an epidemician in Santarem, Para, Brazilia in 1975 // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1986. — V. 305. — P. 161–164.
3. *Moreli M.L., Aquino V.H., Cruz A.C. et al.* Diagnosis of Oropouche virus infection by RT-nested PCR // J. Med. Virol. — 2002. — V. 66. — P. 139–142.
4. *Mourao M.P.G., Bastos M.S., Gimaque J.B.L. et al.* Oropouch fever outbreak, Manaus, Brazil, 2007–2008 // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 12. — P. 2063–2064.
5. *Pinheiro F.P.* Febre do Oropouche // J. Bras. Med. — 1983. — V. 183. — P. 46–48.
6. *Pinheiro F.P., Travassos da Rosa A.P., Travassos da Rosa J.F.* Oropouche fever // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 214–217.
7. *Terzian A.C.B., Vieira R., Bronzoni M. et al.* Sporadic Oropouch virus infection, Acre, Brazil // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 12. — P. 348–350.
8. *Vesconselos H.B., Nunes M.R.T., Casseb L.M.H. et al.* Molecular epidemilogy of Oropouche virus, Brazil // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 5. — P. 800–806.

2.3.10.3. Арбовирусные инфекции, передаваемые москитами (*Львов Д.К.*)

Москиты (*Psychodidae*, роды *Phlebotomus* и *Sergontomya*) являются основными переносчиками ряда арбовирусов: более 20 буньявирусов из рода *Phlebovirus*, около 10 реовирусов из рода *Orbivirus* группы Чангвинола, четыре рабдовируса из рода *Vesiculovirus*, один поксвируса. В Новом Свете москиты вирусологически обследованы более тщательно, чем в Африке, Европе, Азии. Вероятно, этим можно объяснить большее число арбовирусов, выделенных в Южной и Центральной Америке.

2.3.10.3.1. Буньявирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.4)

2.3.10.3.1.1. Москитные лихорадки: Сицилия, Неаполь, Тоскана (*Львов Д.К.*)

Вирусная этиология установлена в 1909 г., когда R. Duerr и соавт. в опытах на волонтерах

воспроизвели передачу инфекции фильтратом крови лихорадящих больных.

Вирусы сицилийской (СМЛ) (SFSV — sandfly fever Sicilian virus) и неаполитанской (НМЛ) (SFNV — sandfly fever Naples virus) москитных лихорадок выделены в 1943 г. A.B. Sabin из крови больных в Италии в период эпидемии среди американских солдат соответственно в городах Палермо (о. Сицилия) и Неаполе. Вирус Тоскана (TOSV — Toscana virus) изолирован в 1971 г. P. Verani и соавт. от москитов *Phlebotomus perniciosus* в пров. Монте-Аргентарио в Центральной Италии. Вирусы входят в род *Phlebovirus*.

Распространение НМЛ и СМЛ охватывает южные части Европы и Азии, Африку в пределах ареала переносчика [13, 21]. Ареал вируса Тоскана включает Италию, Испанию, Португалию, юг Франции, Словению, Грецию, включая Ионические о-ва, Кипр, Сицилию, Турцию [12, 14, 18, 19]. На юго-востоке Франции выявлена коциркуляция двух генотипов вируса Тоскана [6, 7, 16]. Эпидемический сезон август–октябрь. В 2009 г. описан случай заболевания, связанного с вирусом Тоскана, в Швейцарии туриста, вернувшегося с о. Эльба [9] и американского туриста, вернувшегося с Сицилии [14]. Вирусы Тоскана из Испании и Франции различаются генетически [9, 22].

На территории стран ближнего зарубежья периодические вспышки москитных лихорадок возникали в первой половине XX столетия в республиках Средней Азии, Закавказья, Молдавии, Украины (Крым) [21].

Москиты (в основном *Phlebotomus papatasii* в случае СМЛ и НМЛ, а также *Ph. perniciosus и Ph. perfiliewi* — лихорадки Тоскана) служат не только переносчиками, но и резервуаром вирусов в природе, поскольку у них доказана трансовариальная передача возбудителей. Москиты способны передавать вирус при кровососании через 1 нед. после заражения. Заражённость москитов достигает 1:230. Сезон активности на юге Европы — с мая по сентябрь. Среди позвоночных в природных очагах выявлена роль песчанок, на которых в норах нападают москиты. Вирус Тоскана выделен от летучих мышей *Pipistrellus kuhli*.

Вирусы СМЛ и НМЛ вызывают лихорадочные заболевания, а вирус Тоскана нередко ассоциирован с поражением ЦНС, менингитами и менингоэнцефалитами. СМЛ-подобный вирус (вирус Кипр) был этиологическим агентом большой вспышки на о. Кипр среди военнослуживших [15]. В 2009 г. от лихорадящего больного в Солониках (Греция) изолирован вирус Адриа, вызвавший тяжёлое заболевание, сопровождавшееся мышечными спазмами, тоническими конвульсиями, затруднением мочеиспускания и временной потерей зрения. Вирус ближе к вирусу Салехабад, но имеет существенные различия со всеми флебовирусами [2]. Описан в Средиземноморском бассейне изолированный из москитов новый флебовирус Массилиа [8].

Инкубационный период 5–7 сут. Начало внезапное с ознобом, подъёмом температуры тела, головной болью, особенно в височной и лобной областях, болью в глазных яблоках, ретроорбитальной болью. Характерен симптом Пика — инъекция сосудов, локализованная в углу склер в виде треугольника, обращённого вершиной к зрачку.

Заражение вирусом Тоскана часто приводит к бессимптомной инфекции, лихорадочной форме с головной болью, лихорадкой, миалгией, в 8% случаев — к развитию менингеального синдрома с тошнотой, рвотой, ригидностью шейных мышц, менингеальными признаками, парезами (1,7%), нистагмом (5,2%). Продолжительность острой фазы около 7 сут. Исход обычно благоприятный. В единичных случаях развивается менингоэнцефалит с комой, лимфаденопатией, сыпью, гепатоспленомегалией и ДВС-синдромом. Явления со стороны ЦНС наблюдаются до 3 нед. [3, 18]. Для диагностики используются варианты ОТ-ПЦР и ИФА [1]. В настояще время продолжается изучение генетического разнообразия флебовирусов [14].

Литература

1. *Клименко С.М., Бутенко А.М., Ларичев В.Ф. и др.* Результаты обследования здоровых жителей южного региона России и лихорадящих больных на антитела к вирусам москитных лихорадок // Мед. паразитол. и паразит. бол. — 2009. — № 4. — С. 11–14.

2. *Anagnostou V., Pardalos G., Athanasion-Metaxa M. et al.* Novel Phlebovirus in febrile child, Greece // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 3.
3. *Bartelloni P.J., Tesh R.B.* Clinical and serologic responses of volunteers infected with Phlebotomus fever virus (Sicilian type) // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1976. — V. 25. — P. 456–462.
4. *Bichad L., Dachraoi K., Piorkowski G. et al.* Toscana virus isolated from sandflies, Tunisia // Emerg. Infect. Dis. — 2013. —V. 19 — № 2. — P. 322–324.
5. *Charrel R.N., Gallian P., Navarro-Mari J.V. et al.* Emergence of Toscana virus in Europe // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 11. — P. 1657–1663.
6. *Charrel R.N., Izri A., Temmam S. et al.* Cocirculation of 2 genotypes of Toscana virus, South- Eastern France // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — № 3. — P. 465–468.
7. *Charrel R.N., Moureau G., Temman S. et al.* Massilia virus, a novel Phlebovirus (Bunyaviridae) isolated from sandflies in the Mediterranean // Vector Borne Zoonotic. Dis. — 2009. — V. 9. — P. 519–530.
8. *Collao X., Palacios G., Sanbonmatsu-Gamez S. et al.* Genetic diversity of Toscana virus // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 4. — P. 574–577.
9. *Eitrem R., Stylianov M., Niklasson B.* High prevalence rates antibody to three sandfly fever viruses (Sicilian, Naples and Toscana) among Cypriots // Emerg. Infect. Dis. — 1991. — V. 107. — P. 685–691.
10. *Gabriel M., Resh C., Günter S. et al.* Toscana virus infection imported from Elba into Switzerland // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 6. — P. 1034–1036.
11. *Hemmersbach-Miller M., Parola P., Charrel R.N. et al.* Sandfly fever due to Toscana virus: an emerging infection in southern France // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — V. 15. — P. 316–317.
12. *Izri A., Temmam S., Moureau G. et al.* Sandfly fever Sicilian virus, Algeria // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 5. — P. 795–797.
13. *Kay M.K., Gibney K.B., Riedo F.X. et al.* Toscana virus infection in american traveler returning from Sicily, 2009 // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 9. — P. 1498–1500.
14. *Lambert A.J., Lanciotti R.S.* Consencus complification and novel multiplex sequencing method for S segment species identification of 47 viruses of the Orthobunyavirus, Phlebovirus and Nairovirus genera of the family Bunyaviridae // J. Clin. Microbiol. — 2009. — V. 47. — P. 2398–2404.
15. *Papa A., Andriotis V., Tzilianos M.* Prevalence of Toscana virus antibodies in residents of two Ionian islands, Greece // Travel. Med. Infect. Dis. — 2010. — V. 8. — P. 302–304.
16. *Papa A., Konstantinou G., Pavidou V. et al.* Sandfly fever virus outbreak in Cyprus // Clin. Microbiol. Infect. — 2006. — V. 12. — P. 192–194.
17. *Peyerfitte C.N., Devetakov I., Pastorino B. et al.* Toscana virus and acute meningitis, France // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 10. — P. 778–780.
18. *Sanbonmatsu-Gamez S., Perez-Kuiz M., Collao X. et al.* Toscana virus in Spain // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 11. — P. 1701–1707.
19. *Sonderegger B., Hachler H., Dobler G. et al.* Imported aseptic meningitis due to Toscana virus aquired on the island of Elba, Italy, August 2008 // Eurosurveil. — 2009. — V. 14. — P. 1–2.
20. *Tesh R.B., Saidi S., Gajdamovich S.J. et al.* Serological studies on the epidemiology of Sandfly fever in the old world // Bull. WHO. — 1976. — V. 54. — P. 663–674.
21. *Venturi G., Ciccozzi M., Montieri S. et al.* Genetic variability of the M genome segment of clinical and enviromental Toscana virus strains // J. Gen. Virol. — 2007. — V. 28. — P. 1288–1294.

2.3.10.3.1.2. Американские москитные лихорадки: Аленквер, Кандиру, Морумби, Пунта-Торо, Сера-Норте, Чагрес

(*Львов Д.К.*)

Вирусы Аленквер (1976 г., F.P. Pinheiro, от лихорадящего больного в городе Аленквер, штат Пара, Бразилия), Чагрес, Кандиру (1960 г., J.P. Woodall, от лихорадящего человека в 100 км от г. Белен, штат Пара, Бразилия), Сера-Норте (то же), Морумби (то же) распространены в Бразилии; Пунта-Торо (1966 г., G.E. Sather, от лихорадящего человека в зоне Панамского канала, Панама), Чагрес (1960 г., P.H. Peralta и соавт., от лихорадящего человека в зоне Панамского канала, Панама) — в Панаме [1, 2].

Менее 1% населения Бразильской Амазонии имеют АТ к вирусам Аленквер и Кандиру, к вирусам Чагрес и Пунта-Торо в Панаме иммунная прослойка выше. Резервуар среди позвоночных животных неизвестен. Переносчики — москиты *Lutzomyia trapidoi* и *L. ylephilatrix*. Вирус также выделен от самцов *L. tropidoi* [2]. Вирус Чагрес изолирован от комаров *Sabethes chloropterus*, самок и самцов москитов *L. tropidoi*.

Клиническая картина включает лихорадку, головную боль, озноб, миалгию, ретроорбитальную боль, тошноту, рвоту и разную степень нарушения сознания. Выздоровление полное [1, 2].

Литература

1. *Palacios R., Tesh R., Da Rosa A.T. et al.* Characterisation of the Candiru antigen complex (Bunyaviridae,

Phlebovirus), a highly diverse and reassorting groups of viruses affecting humans in tropical America // J. Virol. — 2011. — V. 85. — P. 3811–3820.
2. *Peralta P.H., Shelokov A., Brody J.A.* Chagres virus, a new human isolate from Panama // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1965. — V. 14. — P. 146–148.
3. *Pinheiro F.P., Travassos da Rossa A.P.* Phlebotomus fever // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 219–220.

2.3.10.3.2. Рабдовирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.1.3)

2.3.10.3.2.1. Лихорадки Чандипура и Пири (*Львов Д.К.*)

Вирусы Чандипура (CHPV — Chandipura virus) (1965 г., P.N. Bhatt, F.M. Rodrigues, от лихорадящего больного в местечке Чандипура близ города Нагпур, штат Махараштра, Индия) и Пири (PIRYV — Piry virus) (1960 г., G.H. Bergold, K. Munz, от опоссума *Philander opossum*, лес Утинга, штат Пара, Бразилия) относятся к сем. *Rhabdoviridae* роду *Vesiculovirus*, комплексу везикулярного стоматита.

Переносчики — москиты. Вирус Чандипура выделен в Индии от москитов, домашних животных и в Нигерии от ежей *Atelerix spiculus* и *At. albiventris*. Этот вирус вызывает единичные лихорадочные заболевания у людей [2, 3]. Но выявлены случаи энцефалопатии [6]. В 2003 г. описана большая вспышка острого энцефалита среди детей, ассоциированная с вирусом Чандипура [5].

Вирус Пири обнаружен только в Бразилии. Известно несколько случаев лабораторного заражения. По серологическим данным вирус активен в штатах Сан-Паулу и Пара, где 4–17% населения в бассейне р. Амазонка, а также на юге и юго-востоке Бразилии имеют АТ [4]. Кроме того, АТ также найдены у сумчатых, обезьян, грызунов.

Классическая клиническая картина включает внезапное начало, боль в пояснице, озноб, лихорадку, головную боль, миалгию, артралгию, в ряде случаев — фотофобию, явления со стороны носоглотки. Выздоровление полное через 1–2 сут, но с периодом реконвалесценции. Проводится филогенетический анализ индийских штаммов [1].

Литература

1. *Arankalle V.A., Prabhakar S.S., Madhukaz W.A. et al.* G, N and P gene-based analysis of Chandipura viruses, India // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 1. — P. 123–121.
2. *Bhatt P.V., Rodrignez F.M.* Chandipura: a new arbovirus in India from patients with febrile illness // Indian J. Med. Res. — 1967. — V. 55. — P. 1295–1305.
3. *Marchette N.J.* Arboviral zoonoses of Asia // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 275–288.
4. *Pinheiro F.P., Travassos da Rosa A.P.* Piry fever // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 220–221.
5. *Rao B.L., Basu A., Wairagkar N.S. et al.* A large outbreak of acute encephalitis with high case fatality rate in children in Andhra Pradesh, India in 2003 associated with Chandipura virus // Lancet. — 2004. — V. 364. — P. 869–874.
6. *Rodrigues J.Y., Singh P.B., Dave D.S. et al.* Isolation of Chandipura virus from the blood in acute encephalopathy syndrome // Indian J. Med. Res. — 1983. — V. 77. — P. 303–307.

2.3.10.4. Арбовирусные инфекции, передаваемые клещами (*Львов Д.К.*)

Иксодовые клещи (*Acari*, *Ixodidae*). Семейство включает 702 вида, относящихся к 14 родам в составе 6 подсемейств. От клещей этого семейства изолировано около 15% арбовирусов. Благодаря длительному (до 5 лет) циклу метаморфоза, способности к трансфазовой и трансовариальной передаче иксодовые клещи являются не только переносчиками, но и резервуаром ряда арбовирусов. В умеренном климатическом поясе иксодовые клещи имеют ведущее значение в циркуляции арбовирусов.

Подсем. *Ixodinae*. Наиболее далеко в полярных направлениях проникают клещи рода *Ixodes*. Вместе с тем этот род распространён на всех материках. По совокупности признаков род относится к числу наиболее древних и примитивных в сем. *Ixodidae*. Наиболее примитивные формы распространены в Австралии и Южной Америке. По типу паразитизма все виды относятся к трёххозяинным формам [3]. Ареал *I. putus* выходит за полярный круг. Северная граница ареалов других видов этого

рода в бывшем СССР проходит от Белого моря к Байкалу и далее до Сахалина и Камчатки.

Аргасовые клещи (*Acari*: *Argasidae*). От клещей этого семейства выделено около 10% арбовирусов. Клещи сем. *Argasidae* принадлежат к 5 родам, из которых основное значение имеют роды *Argas* и *Ornithodoros* [5].

Северные пределы распространения представителей сем. *Argasidae* до 45° с.ш. в Евразии и до 50° с.ш. в Северной Америке. Наиболее богат видами американский континент. В Африке и Евразии меньше видовое разнообразие, но не общее количество. Часть видов являются гигрофильными (Центральная Африка, Филиппинская и Зондская подобласти Индо-Малайской области). Однако подавляющее большинство видов ксерофильны и распространены главным образом в аридных областях [4]. Аргасовые клещи являются подстерегающими убежищными кровососами [1]. Для аргазид характерна полифагия. Клещи могут питаться на любом позвоночном — от рептилий до человка. Как правило, клещи обладают способностью длительно голодать (более 9 лет). Жизненный цикл может растягиваться до 20–25 лет [2]. Эти свойства определяют возможность длительного сохранения арбовирусов в аргасовых клещах с созданием исключительно стойких природных очагов. Особенно велика, вероятно, роль аргасовых клещей в сохранении арбовирусов в неблагоприятный период (зима — в субтропиках, сухой период — в тропиках и субэкваториальном поясе). Многие виды, особенно рода *Argas*, экологически тесно связаны с птицами. Это обстоятельство определяет возможность трансконтинентального распространения арбовирусов, адаптированных к этим видам клещей.

На территории бывшего СССР аргасовые клещи распространены в переходной полосе между пустынной стерной центральноазиатской и пустынной средиземноморской областями.

Гамазовые клещи (*Acari*: *Gamasoidaea*). Клещи надсем. *Gamasoidea* (более 20 семейств) распространены во всех частях света.

Несмотря на то что из гамазовых клещей выделен ряд арбовирусов, способность их к специфической передаче пока вряд ли можно считать доказанной. Тем не менее гамазовые клещи могут принимать участие в циркуляции арбовирусов по крайней мере в качестве механических переносчиков.

Литература

1. *Беклемишев В.Н.* Биогеоценологические основы сравнительной паразитологии. — М.: Наука, 1976. — 502 с.
2. *Павловский Е.Н.* Природная очаговость трансмиссивных болезней в связи с ландшафтной эпидемиологией зооантропонозов. — М.-Л., 1964. — 247 с.
3. *Померанцев Б.И.* Иксодовые клещи (Ixodidae). — М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1950. — Т. 4. — Вып. 2. — 224 с. — (сер. Фауна СССР. Паукообразные).
4. *Поспелова-Штром М.В.* Клещи-орнитодорины и их эпидемиологическое значение. — М.: АМН СССР, 1953. — 235 с.
5. *Филиппова Н.А.* Аргасовые клещи (Argasidae). — М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1966. — Т. 4. — Вып. 3. — 255 с. — (сер. Фауна СССР. Паукообразные).

2.3.10.4.1. Флавивирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.14)

2.3.10.4.1.1. Клещевой энцефалит

(*Львов Д.К., Злобин В.И.*)

Клещевой энцефалит (КЭ) — природно-очаговая вирусная инфекция ЦНС, переносимая иксодовыми клещами. Заболевание отличается тяжестью клинических проявлений, развитием в ряде случаев очаговых форм, высокой частотой остаточных явлений в виде параличей, а также летальности, достигающей 30%. Возбудителем болезни является вирус клещевого энцефалита — ВКЭ (*Flaviviridae*, *Flavivirus*) (TBEV — tick-borne encephalitis virus). Согласно современной классификации, ВКЭ входит в группу флавивирусов млекопитающих, передающихся клещами, и включает три подтипа: европейский (TBEV-Eur), дальневосточный (TBEV-FE) и сибирский (TBEV-Sib) [29, 30].

Вирусная этиология КЭ была установлена в 1937 г. работами дальневосточной экспедиции Наркомздрава СССР, возглавляемой профессором Л.А. Зильбером, а затем Е.Н. Павловским. Исследованиями была по-

казана роль таёжного клеща *Ixodes persulcatus* как переносчика инфекции, входящего в трёхчленную паразитарную систему возбудитель–клещ–позвоночное животное и участвующего в формировании природных очагов, в которых происходит естественный круговорот вируса. Впоследствии природные очаги КЭ были обнаружены в Сибири, на Урале, в Центральной Азии [24], в европейской части России, во многих странах Восточной, Центральной, Северной Европы, а также КНР, КНДР, Японии (о. Хоккайдо) и Монголии. В последние годы проводится широкий мониторинг КЭ и переносимых клещами бактериальных инфекций практически на всей территории Европы. Риск заражения населения и туристов определяют по данным заболеваемости населения, выявления вируса в клещах и обнаружения АТ у прокормителей. Отмечается неравномерность распределения территорий с высоким и низким уровнем инфицирования населения. Заражённость клещей на эндемичных территориях колеблется в пределах одного государства. Так, в Польше высокий риск заражения только в двух районах на границе с Чехией и Прибалтийскими республиками, в Словении — в 6 из 8 р-нов с уровнем вирусофорности в 2006 г. 0,43–0,54%. В северо-восточной части Италии (2001–2007) вирусофорность клещей составила 0,21% и только в клещах, собранных в Швейцарии, был выявлен высокий процент заражённых клещей (14,3%) [11].

Также характерно, с одной стороны, появление КЭ в районах, где раньше он не отмечался, и отсутствие вируса в клещах, собранных на территориях, где ранее заболеваемость регистрировалась или выделяли вирус из клещей. Так, на юго-востоке Швеции вслед за выявлением вируса в клещах в 2002 г. имели место случаи КЭ. В последние годы отмечают увеличение иммунной прослойки у населения в этих районах с 3,5% в 1999 г. до 12,0% в 2002 г. Впервые были зарегистрированы серологически подтверждённые случаи КЭ в Норвегии [35] и северной части Дании. Там же были найдены антитела в 30% исследованных материалов от 125 домашних собак. В небольшом проценте клещей, собранных на неэндемичных территориях Германии, был выявлен вирус КЭ, а также найдены АТ к вирусу КЭ у коз [11, 35].

Большая иммунная прослойка КРС к ВКЭ (26,5%) была обнаружена в Венгрии. Серопозитивные лица с АТ к ВКЭ выявлены в нескольких районах Турции. Помимо мониторинга заражённости клещей в Европе проводится генетический анализ вирусных изолятов. На всей территории Европы, кроме Скандинавии и стран Балтии, основной переносчик КЭ — клещ *I. ricinus*. Кроме Финляндии и стран Балтии, в Европе выявляют только европейский подтип ВКЭ. Отмечается, что на одной территории могут встречаться изоляты, значительно отличающиеся (на 2,5% по нуклеотидной последовательности фрагмента белка Е) друг от друга. Ранее на территории Финляндии был найден клещ *I. persulcatus*, а затем было показано, что среди штаммов ВКЭ, изолированных на этой территории, представлены все три подтипа вируса: европейский, дальневосточный и сибирский [26, 27]. Параллельно с этим установлено, что на территории Прибалтийских государств также циркулируют все три подтипа ВКЭ. Филогенетический анализ геномов изолятов вируса из этого региона позволил высказать предположение о том, что на эту территорию вирус попал из европейской части России, куда был завезён из двух разных очагов Западной Сибири. В Монголии случаи КЭ регистрируются регулярно. Недавно была показана принадлежность к дальневосточному подтипу штаммов ВКЭ, изолированных в Монголии из разных источников, в том числе и от умершего пациента [11].

Выявлена циркуляция дальневосточного подтипа ВКЭ в некоторых районах Китая, Японии, где регистрируются только единичные случаи этого заболевания. В последнее время природные очаги КЭ в Японии уточняются с помощью определения серопозитивных мелких грызунов и насекомоядных. С помощью филогенетического анализа фрагментов геномов изолированных здесь штаммов вируса КЭ получили данные, указывающие на возможность завоза вируса в Японию из России [11].

Недавно была впервые продемонстрирована циркуляция вируса европейского подтипа КЭ на территории КНДР. В Японии основным переносчиком является клещ *I. ovatus* — нетрадиционный перносчик вируса КЭ. В фауне КНДР отсутствуют клещи *I. ricinus и I. persulcatus*. В этом регионе вирус КЭ выявляется в клещах *Haemaphysalis longicornis* и *Haemaphysalis flava*.

Филогенетический анализ полных геномов и фрагментов геномов штаммов вируса КЭ, изолированных в разных регионах мира из разных источников, показывает, что основным фактором, определяющим эволюцию арбовирусов, в частности переносимых клещами флавивирусов млекопитающих (серокомплекс КЭ), является вид основного перносчика [11]. Основной переносчик вируса в западной части ареала — *I. ricinus*, в восточной — *I. persulcatus*. Ареал вируса КЭ в значительной степени совпадает с видовыми ареалами главных переносчиков *I. persulcatus* и *I. ricinus*. Дополнительными переносчиками вируса КЭ, играющими менее выраженную эпидемиологическую роль, могут быть клещи *I. pavlovskyi*, *Haemaphysalis concinna*, *Haem. japonica*, *Dermacentor silvarum*, *D. reticulates* [15, 16].

Экологические связи вируса КЭ в процессе циркуляции в природе исключительно многообразны, что определяется прежде всего широтой его географического распространения. Показано [8, 13], что ядром биоценоза очага, обеспечивающим его существование, являются основной хранитель вируса — клещ *I. persulcatus* и прокормители преимагинальных стадий его развития — бурундук, землеройка, рыжая полёвка, заяц-беляк, некоторые виды птиц.

В самом начале присасывания клеща вокруг хоботка появляется выделяемая слюнными железами клеща смоловидная жидкость, проникающая через роговой слой кожи и через 5–15 мин застывающая («цемент») [1]. В этой цементной пробке уже в первые минуты присасывания количество вируса сравнимо с количеством вируса в теле клеща. Причём находящийся в пробке вирус продолжает инфекционный процесс, даже если клещ удалён [1]. Жидкая слюна клещей в результате удаления в процессе осморегуляции избытка воды содержит большое количество (10^3–10^4) бляшкообразующих единиц вируса в 1 мкл [1]. Место прикрепления заражённого клеща может существенно влиять на течение инфекции. При присасывании в подмышечной впадине наблюдалось максимальное количество смертельных исходов (16,1%) — в 1,5 раза больше, чем при присасывании к голове и шее.

Северная граница ареалов *I. persulcatus* и *I. ricinus* ограничивается изолиниями суммы эффективных температур 1000–1300 °С, расположенными в пределах среднетаёжного ландшафтного пояса. Наиболее благоприятные условия находятся в пределах южнотаёжного ландшафтного пояса. Активность имаго клещей обычно начинается с 3-й декады апреля, достигает пика в 2–3-й декадах мая — 1–2-й декадах июня с последующим резким снижением в 3-й декаде июня — в июле. Эти показатели коррелируют с динамикой заболеваемости с 8–10-суточным отставанием за счёт инкубационного периода.

Персистирующая инфекция в течение зимнего периода показана у полёвок *Microtus agrestis* и *Myodes glareolus* [38]. Внутри очага имеется несколько дублирующих путей циркуляции и репродукции вируса. Клещи инфицируются при питании на животных с надпороговыми уровнями виремии. Установлена возможность заражения членистоногих ВКЭ и в отсутствие виремии, когда на животном одновременно питаются свободные от возбудителя и инфицированные особи клещей [3, 4, 34]. В этом случае имеет место опосредованная через организм хозяина горизонтальная передача вируса от клеща к хозяину. Показана трансовариальная и трансфазовая передача вируса — от заражённой самки клеща через яйца к личинке, от личинки — к нимфе, от нимфы — к имаго [23, 24]. Однако вертикальная передача вируса обеспечивает инфицирование не более 1% потомства. Весьма эффективен половой путь передачи вируса КЭ у клещей от самцов к самкам во время спаривания, в результате которого может быть заражено до 50% самок *I. persulcatus*.

Реальная заражённость переносчиков в очагах инфекции сравнительно низка и варьиру-

ет от долей до нескольких процентов. Только в отдельных районах Дальнего Востока, Сибири и Урала она достигает 10–15%. В целом инфицированность *I. ricinus* обычно значительно ниже, чем *I. persulcatus*, а для каждого из этих видов наблюдаются значительные отличия в зависимости от местоположения очага и конкретных условий циркуляции в них возбудителя.

Обнаружены различия в заражённости клещей в отдельные годы [14]. Для ВКЭ клещи являются как переносчиками, так и резервуарами. Позвоночные получают вирус почти исключительно в результате трансмиссии при питании на них клещей, хотя в редких случаях возможно алиментарное заражение через молоко инфицированных животных, а также респираторное и контаминативное заражение фекалиями членистоногих. Экология ВКЭ в современных условиях испытывает влияние мощного антропогенного пресса на природную среду, включая такие формы человеческой деятельности, как лесные пожары, рубки леса, развитие животноводства, охрана и акклиматизация животных, мелиорация, сооружение водохранилищ, земледелие и строительство населённых пунктов.

Эпидемиологическими исследованиями, проведёнными в начальный период изучения КЭ, установлено, что заражение человека происходит при посещении им природного очага и он является тупиковой ветвью инфекции. Эти данные послужили основанием для выделения контингентов высокого риска заражения, куда входят лица таких профессий, как работники лесного хозяйства, лесозаготовители, строители дорог, линий электропередачи, трубопроводов, геологи, военнослужащие. Преобладает трансмиссивный путь заражения через укус вирусофорного клеща, однако на эндемичных территориях встречаются случаи заболеваний, в том числе семейные вспышки, вызванные употреблением сырого инфицированного ВКЭ козьего молока. Разработан математический метод расчёта интенсивности заражения вирусом [17].

Заболеваемость КЭ имеет циклический характер с малыми 2–3-летними и большими 12–15-летними периодами подъёма и спада, обусловленными изменениями лоймопотенциала очагов, зависящими от численности позвоночных хозяев и переносчиков вируса, формирования иммунной прослойки среди теплокровных животных как к вирусу, так и к слюне членистоногих, препятствующей накоплению в очаге вирусофорных клещей [7].

На протяжении второй половины XX в. эколого-эпидемиологическая ситуация по КЭ в России претерпевала изменения. Значительно возросла численность переносчика в природе. Так, если в 1950–1960-х годах численность клещей *I. persulcatus* в таёжных ландшафтах Сибири составляла 5–15 экз./км и лишь в отдельных местах — до 80 экз./км, то с конца 1970-х годов и в начале XXI в. во вторичных осиново-берёзовых лесах она достигала 500–900 экз./км [8]. Рядом авторов как на территории России, так и за рубежом отмечено расширение ареала ВКЭ. В этот период вблизи городов возникло большое количество антропургических очагов, характерная особенность которых — высокая численность мышевидных грызунов и иксодовых клещей, включение в состав паразитарной системы несвойственных природным очагам сельскохозяйственных и домашних животных, систематическое посещение очагов населением.

Наиболее характерной эпидемиологической особенностью современного КЭ явилась преимущественная заболеваемость (до 80%) населения городов на эндемичной территории, которое должно рассматриваться в качестве основной группы риска. Часть заболевших КЭ лиц заражается в возникших в городских парках, скверах, на кладбищах очагах инфекции. На рубеже XX и XXI вв. в Российской Федерации отмечен наивысший с начала регистрации (1944) уровень заболеваемости КЭ, равный 7‰. Наиболее высокая заболеваемость (40–60‰) зафиксирована в ряде регионов Урала и Сибири.

По данным Роспотребнадзора, в последние годы в Российской Федерации повсеместно наблюдается тенденция к снижению заболеваемости КЭ. Так, за январь–ноябрь 2010 г. в России было зарегистрировано на 16% меньше случаев КЭ по сравнению с предыдущим годом.

Тем не менее заболеваемость КЭ остаётся на достаточно высоком уровне, и в 2010 г. этот показатель для Российской Федерации составил 181 на 100 тыс. населения.

Повышение заболеваемости КЭ начиная с 1990-х годов сопровождалось расширением нозоареала, что зафиксировано в Кировской, Свердловской, Омской, Томской обл., Красноярском крае, Республиках Бурятия, Карелия и т.д. Расширение ареала КЭ в Российской Федерации в первую очередь связывают с изменением ареала основных переносчиков клещей *I. ricinus* и *I. persulcatus*, хотя повсеместно существуют территории, где обитают клещи этих видов при отсутствии циркуляции вируса, или выявляется вирус в клещах, но случаев КЭ не выявляют. Зарегистрирована новая форма КЭ с геморрагическим синдромом в Новосибирской обл. Отмечаемое многими авторами снижение в последние годы доли тяжёлых случаев, вероятно, связано с улучшением диагностики лёгких форм.

Расшифровка в конце 1980-х годов первичной структуры генома вируса КЭ [17, 32] открыла возможности для исследований молекулярной эпидемиологии КЭ. Установлено три основных генотипа вируса КЭ: дальневосточный (генотип 1), европейский (генотип 2) и урало-сибирский (генотип 3) [7]. Показано преимущественное распространение каждого из них в определённых участках ареала [5, 9, 12, 19, 21, 22, 26–29, 36]. Генетические различия генотипов достаточно велики и сопоставимы с таковыми между некоторыми вирусами — членами группы вирусов млекопитающих, переносимых клещами [7]. Некоторые авторы полагают, что влияние этого феномена на тяжесть клинических проявлений КЭ, а также эффективность вакцин и диагностикумов могут быть значительными [7, 19].

В последнее время получены данные о том, что на территории Сибири (Иркутская обл.) существует ещё два подтипа, которые филогенетически ближе к сибирскому и дальневосточному генотипу, но далеки от них настолько же, насколько европейский генотип вируса КЭ отличается от вируса Шотландского энцефаломиелита овец. Для одного нового генотипа пока известен только один штамм, а для второго — выявлено ещё пять штаммов в Монголии. Это свидетельствует о высокой гетерогенности популяции вируса КЭ, циркулирующей на территории Российской Федерации [11]. В последнее время получены данные о следующих тенденциях:

- на территории европейской части Российской Федерации, во всех областях Западной и Восточной Сибири доминирует сибирский генотип ВКЭ, на Дальнем Востоке — дальневосточный; европейский генотип встречается крайне редко [9, 19];
- дальневосточной генотип вируса, ранее широко распространённый на территории Сибири и даже на северо-западе Российской Федерации, сейчас вытесняется сибирским генотипом [19];
- среди изолятов, относящихся к дальневосточному субтипу, чаще встречаются более вирулентные для лабораторных мышей, чем среди штаммов, относящихся к сибирскому генотипу, способному, однако, вызывать тяжёлые и летальные заболевания даже с молненосным течением [19];
- для всех генотипов КЭ характерно существование локальных популяций, стабильных в течение длительного времени: так, 2 штамма сибирского генотипа, выделенных в одном и том же месте с интервалом 30 лет, отличались всего на 3 нуклеотидные замены в белке Е, определяющем антигенные свойства, без единой аминокислотной замены, т.е. консервативность антигенной структуры высока как следствие медленной эволюции вируса [11] — все генотипы ВКЭ антигенно близки между собой, следовательно, вакцины, приготовленные на основе дальневосточных и европейских штаммов, защищают от сибирского генотипа, а поскольку молекулярная дистанция между сибирским и дальневосточным генотипом больше, чем между дальневосточным и вновь отрытыми подтипами, то это позволяет считать существующие вакцины эффективными для защиты от вновь открытых подтипов вируса.

На эпидемиологическую ситуацию большое влияние оказывает наличие сочетанных при-

родных очагов КЭ, клещевого боррелиоза, болезни Лайма и ряда риккетсиозов, возбудители которых переносятся одними и теми же видами клещей и способны вызывать тяжёлые формы микст-инфекций.

Клещевой энцефалит у человека реализуется в виде многообразных патогенетических вариантов, выражающихся теми или иными клиническими проявлениями инфекции. Инапарантная (бессимптомная) форма характеризуется кратковременной локализацией вируса в лимфатических узлах, клетках иммунной системы и экстраневральной репродукцией без развития виремии. Инфекция завершается развитием стойкого иммунитета без клинических проявлений. По данным некоторых авторов [17], на долю бессимптомной формы приходится 95% заражений ВКЭ. Лихорадочная форма клинически выражается лишь общеинфекционным синдромом, однако в патологический процесс вовлекается как центральная, так и периферическая нервная система [22]. Формы с поражением оболочек и вещества спинного и головного мозга отличаются наличием неврологических синдромов, характерных для нейроинфекции. Развиваются противовирусный и иммунопатологический компоненты иммунного ответа, суммарное действие которых определяет глубину поражения нервной ткани, влияет на течение и исход инфекции [10].

В различных частях нозоареала с разной частотой развивается двухволновое течение КЭ, причины которого неясны, тем не менее, возможно, связаны с особенностью циркулирующих штаммов вируса [6]. Хроническое (прогредиентное) течение возникает у 1–2% больных КЭ. Полагают, что его основой, с одной стороны, является длительная персистенция штаммов вируса с определёнными свойствами, а с другой — особенности иммунной реактивности инфицированного индивида [10]. В современной классификации выделяют следующие клинические формы заболевания: лихорадочная, менингеальная, менингоэнцефалитическая, полиомиелитическая, полирадикулоневритическая. Многие авторы отмечают тенденцию к снижению доли тяжёлых очаговых форм КЭ в общей структуре заболеваемости [2]. Этиотропное лечение осуществляется тремя группами препаратов: серопрепараты (специфический противоэнцефалитный иммуноглобулин, иммунная плазма), ферменты (рибонуклеаза), ИФН и индукторы ИФН (реаферон, ридостин, йодантипирин) [6, 10].

В лабораторной диагностике КЭ используют классические вирусологические и серологические методы (выделение вируса на сосунках белых мышей, мышах массой 5–6 г и клеточных культурах) и современные высокочувствительные и высокоспецифичные методы — ИФА, и ОТ-ПЦР, прежде всего ОТ-ПЦР-РВ.

Меры специфической и неспецифической профилактики КЭ хорошо разработаны и могут быть весьма эффективны при правильном применении. В настоящее время необходимо внедрение массовой вакцинации населения эндемичных территорий. Полный курс вакцинации обеспечивает защиту 98% привитых [16]. Все лицензированные в Российской Федерации вакцины независимо от использованного для их приготовления штамма вируса при надлежащей антигенной нагрузке эффективны в пределах всего ареала клещевого энцефалита — от Дальнего Востока до западных границ государства. Вакцинация, согласно расчётным данным, только в 2000–2011 гг. в Австрии предотвратила свыше 4 тыс. случаев КЭ. Сорокалетняя практика вакцинации привела к снижению заболеваемости до единичных случаев — помимо Австрии — также в Чехии и Словении [31]. Отдельные случаи заболевания у привитых нуждаются в тщательном расследовании. Причинами могут быть дефекты иммуногенеза у отдельных лиц и недостатки контроля выпускаемых препаратов [20]. Огромный опыт применения вакцинации против КЭ в Российской Федерации подтверждает высокую эффективность и необходимость дальнейшего её использования с как можно большим охватом населения, проживающего на эндемичной территории [15, 16, 21].

Литература

1. *Алексеев А.Н.* Система клещ–возбудитель и её эмерджентные свойства. — СПб.: Зоологический институт РАН, 1993. — 204 с.

2. *Аитов К.А., Тарбеев А.К., Борисов В.А. и др.* Современные аспекты клиники клещевого энцефалита // Вопр. вирусол. — 2007. — № 5. — С. 33–37.
3. *Алексеев А.Н.* Современное состояние знаний о переносчиках клещевого энцефалита // Вопр. вирусол. — 2007. — № 5. — С. 21–26.
4. *Алексеев А.Н., Чунихин С.П.* Передача вируса клещевого энцефалита иксодовыми клещами в эксперименте (механизмы, сроки, видовые и половые различия) // Паразитология. — 1990. — Т. 24. — № 3. — С. 117–185.
5. *Бахвалова В.Н., Рар В.А., Ткачев С.Е. и др.* Генетический анализ штаммов вируса клещевого энцефалита Западной Сибири // Вопр. вирусол. — 2000. — № 5. — С. 11–13.
6. *Борисов В.А., Малов И.В., Ющук Н.Д.* Клещевой энцефалит. — Новосибирск: Наука, 2002. — 184 с.
7. *Вотяков В.И., Злобин В.И., Мишаева Н.П.* Клещевые энцефалиты Евразии. — Новосибирск: Наука, 2002. — 438 с.
8. *Злобин В.И., Горин О.З.* Клещевой энцефалит: Этиология, эпидемиология и профилактика в Сибири. — Новосибирск: Наука, 1996. — 177 с.
9. *Злобин В.И., Беликов С.И., Джиоев Ю.П. и др.* Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита. — Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН, 2003. — 272 с.
10. *Иерусалимский А.П.* Клещевой энцефалит. — Новосибирск, 2001. — 359 с.
11. *Карганова Г.Г.* Генетическая вариабельность вируса клещевого энцефалита: фундаментальные и прикладные аспекты // В сб.: Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых вирусных инфекций / Ред. Д.К. Львов, Л.В. Урываев. — М., 2011. — С. 190–199.
12. *Леонова Г.Н.* Клещевой энцефалит в Приморском крае. — Владивосток: Дальнаука, 1997. — 189 с.
13. *Карпов С.П., Фёдоров Ю.В.* Эпидемиология и профилактика клещевого энцефалита. — Томск, 1963. — 181 с.
14. *Коренберг Э.И.* Клещевой энцефалит // В кн.: Арбовирусы и арбовирусные инфекции / Ред. Д.К. Львов, С.М. Клименко, С.Я. Гайдамович. — М.: Медицина, 1989. — С. 256–264.
15. *Коренберг Э.И., Ковалёвский Ю.В.* Районирование ареала клещевого энцефалита. — М., 1981. — 148 с.
16. *Львов Д.К., Злобин В.И.* Стратегия и тактика борьбы с клещевым энцефалитом на современном этапе // Вопр. вирусол. — 2007. — № 5. — С. 26–30.
17. *Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я.* Арбовирусы и арбовирусные инфекции. — М.: Медицина, 1989. — 335 с.
18. *Плетнев А.Г., Ямщиков В.Ф., Блинов В.М.* Нуклеотидная последовательность генома и полная аминокислотная последовательность полипротеина вируса клещевого энцефалита // Биоорг. хим. — 1989. — Т. 15. — № 11. — С. 1504–1521.
19. *Погодина В.В., Бочкова Н.Г., Карань Л.С. и др.* Сибирский и дальневосточный подтипы вируса клещевого энцефалита в европейских и азиатских регионах России: генетическая и антигенная характеристика штаммов // Вопр. вирусол. — 2004. — № 4. — С. 20–25.
20. *Погодина В.В., Левина Л.С., Скрынник С.Н. и др.* Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно инфицированного пациента // Вопр. вирусол. — 2013. — № 2. — С. 33–37.
21. *Романенко В.В., Прохорова О.Г., Злобин В.И.* Новая стратегия специфической профилактики клещевого энцефалита: опыт организации массовой вакцинации населения Свердловской области // Эпидемиол. и вакцинопроф. — 2005. — № 3. — С. 24–27.
22. *Шаповал А.Н.* Клещевой энцефалит. — Л.: Медицина, 1980. — 254 с.
23. *Bakhvalova V.N., Potapova O.F., Panov V.V. et al.* Vertical transmission of tick-borne encephalitis virus between generations of adapted reservoir small rodents // Virus Res. — 2009. — V. 140. — P. 172–178.
24. *Beltrame A., Ruscio M., Cruciatti B. et al.* Tickborne encephalitis virus, Northeastern Italy // Emerg.Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — P. 1617–1619.
25. *Briggs B.J., Atkinson B., Czechowski D.M. et al.* Tickborne encephalitis virus, Kyrgyzstan // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — P. 876–879.
26. *Ecker M., Allison S.L., Meixner T. et al.* Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia // J. Gen. Virol. — 1999. — V. 80. — P. 179–185.
27. *Jaaskelainen A.E., Tonteri E., Sironen T. et al.* European subtype tick-borne encephalitis virus in Ixodes persulcatus ticks // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — P. 323–325.
28. *Jaaskelainen A.E., Tikkakoski T., Uzcategui N.Y. et al.* Siberian subtype tickborne encephalitis virus, Finland // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 10. — P. 1568–1571.
29. *Hayasaka D., Suzuki Y., Karima H. et al.* Phylogenetic and virulence analysis of tick-borne encephalitis virus from Japan and Far-Eastern Russia // J. Gen. Virol. — 1999. — V. 80. — P. 3127–3135.
30. *Heinz F.X., Collet M.S., Puteell R.H. et al.* Family Flaviviridae // In: Virus Taxonomy. Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / Eds. M.H.V. van Regenmortel, C.M. Fauquet, D.H.L. Bishop et al. — San Diego: Academic Press, 1999. — P. 858–878.
31. *Heinz F.X., Stiasny K., Holzmann H. et al.* Vaccination and tick-born encephalitis, Central Europe // Emerg. Infect. Dis. — 2013. —V. 19 — № 2. — P. 69–76.

32. *Knap N., Korva M., Dolinsek V. et al.* Patterns of tick-borne encephalitis virus infection in rodents in Slovenia // Vector Borne Zoonotic Dis. — 2012. — V. 12. — P. 236–242.
33. *Kunz C.* TBE vaccination and the Austrian experience // Vaccine. — 2003. — V. 21. — Suppl. 1. — P. 50–55.
34. *Labuda M., Jons L.D., Williams T. et al.* Efficient transmission of tick-borne encephalitis virus between cofeeding tick // J. Med. Entomol. — 1993. — V. 30. — P. 295–299.
35. *Mandl C.W., Heinz F.X., Kunz C.* Sequence of the structural proteins of tick-borne encephalitis virus (western subtype) and comparative analysis with other flaviviruses // Virology. — 1988. — V. 166. — P. 197–205.
36. *Scarpaas T., Golovljova I., Vene S. et al.* Tickborne encephalitis virus, Norway and Denmark // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 7. — P. 1136–1138.
37. *Suss J.* Tick-borne encephalitis in Europe and beyond — the epidemiological situation as of 2007 // Europ. Surveill. 2008. — V. 21. — Suppl. 1. — V. 13. — P. 18916.
38. *Tonteri E., Jaaskelainen A.E., Tikkakoski T. et al.* Tick-borne encephalitis virus in wild rodents in winter, Finland, 2008–2009 // Emerg Infect Dis. — 2011. — V. 17. — P. 72–75.
39. *Bakhvalova V.N., Dobrotvorsky A.K., Panov V.V. et al.* Natural tick-borne encephalitis virus infection among wild small mammals in the southeastern part of western Siberia, Russia // Vector Borne Zoonotic Dis. — 2006. V. 6. — P. 32–41.
40. *Briggs B.J., Atkinson B., Czechowski D.M. et al.* Tick-borne encephalitis virus, Kyrgyzstan // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — P. 876–879.
41. *Jaaskelainen A.E., Tonteri E., Sironen T. et al.* European subtype tick-borne encephalitis virus in Ixodes persulcatus ticks // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — P. 323–325.
42. *Knap N., Korva M., Dolinsek V. et al.* Patterns of tick-borne encephalitis virus infection in rodents in Slovenia // Vector Borne Zoonotic Dis. — 2012. — V. 12. — P. 236–242.

2.3.10.4.1.2. Шотландский энцефаломиелит овец

(*Львов Д.К.*)

Это заболевание (от шотл. louping-ill — вертячка овец) было известно в Англии с начала XIX столетия как заболевание, наносящее значительный экономический ущерб. В 1897 г. P. Williams предположил связь клещей с заражением овец. В 1929 г. W.A. Poll и соавт. описали вирусную этиологию заболевания.

Шотландский энцефаломиелит овец (ШЭО) распространен в Англии, Ирландии, но впоследствии найдены близкие вирусы, вызывающие заболевания овец и коз, реже у коров, ещё реже у лошадей, свиней, собак. В природе вирус (LIV — louping-ill virus) часто выделяется от красных куропаток (*Lagopus lagopus*), у которых выявляется высокий уровень виремии на протяжении 6 сут. Заболевание у птиц этого вида часто протекает со смертельным исходом [6, 7]. Штаммы вируса ШЭО выделены в Испании, Португалии, Греции, Болгарии, Турции, Норвегии [10]. Однако проведённое в последние годы филогенетическое изучение показало, что штаммы вируса человеческого энцефаломиелита овец (SSEV), выделенного также от коз [1], и близкие штаммы из Ирландии, Португалии являются вариантами LIV, тогда как вирусы греческого энцефалита коз (GGEV) и штаммы из Болгарии — варианты вируса турецкого энцефалита овец (TSEV), который генетически ближе к вирусу европейского клещевого энцефалита (TBEV-Eu), чем к LIV [3–5 9]. У овец и коз заболевание протекает тяжело, часто со смертельным исходом. Описан случай лабораторного заражения [2].

При ШЭО характерна выраженная деструкция клеток Пуркинье в мозжечке. Природный резервуар — иксодовые клещи *Ixodes ricinus*, мышевидные грызуны, лесная мышь (*Apodemus sylvaticus*), землеройки (*Sorex araneus*), зайцы (*Lepus timidus*), барсуки (*Meles meles*), олени (*Cervus elaphus*), косули (*Capreolus capreolus*), красные куропатки (*Lagopus scoticus*) и др. Заражение клещей происходит в стадиях личинок и нимф с последующей трансфазовой и трансовариальной передачей вируса по ходу метаморфоза.

Заболевание у людей описано в 1934 г. T.M. Rivers и F.F. Schwentker. Клиническая картина после 4–7-дневного инкубационного периода у человека имеет гриппоподобный характер с головной болью, миалгией, фотофобией, тошнотой, прострацией. Через 1–2 нед. часто наступает вторая волна, протекающая более тяжело с нарушением ЦНС: параличами, расстройствами психики, явлениями менингоэнцефалита, в единичных случаях — с парезами

и летальным исходом [8, 10]. Заражение происходит через укус клещей, сырое козье молоко. Заболеваемость выявляется преимущественно среди ветеринаров, мясников, фермеров, а также лабораторных работников.

Литература

1. *Balseiro A., Royo L.J., Martinez C.P. et al.* Louping ill in goats, Spain, 2011 // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — P. 976–978.
2. *Cooper W.C., Green I.J., Fresh J.W.* Laqboratory Infection with Louping-ill virus: A Case Study // Brit. Med. J. — 1964. — V. 2. — P. 1627–1630.
3. *Gao G.F., Zanotto P.M., Holmes E.C. et al.* Molecular variation, evolution and geographical distribution of Louping ill virus // Acta Virol. — 1997. — V. 41. — P. 259–268.
4. *Grard G., Moureau G., Charrel R.N. et al.* Genetic characterization of tick-borne flaviviruses: new insights into evolution, pathogenetic determinants and taxonomy // Virology. — 2007. — V. 361. — P. 80–92.
5. *McGuire K., Holmes E.C., Gao G.F. et al.* Tracing the origins of Louping-ill virus by molecular phylogenetic analysis // J. Gen Virol. — 1998. — V. 79. — Pt 5. — P. 981–988.
6. *Reid H.W.* Experimental infection if red grouse with looping-ill virus (flavivirus group) // J. Comp. Pathol. — 1975. — V. 85. — P. 223–225.
7. *Reid H.W., Duncan J.S., Phillips J.D.B. et al.* Studies on looping-ill virus (flavivirus group) in wild red grouse (Lagopus lagopus) // Hyg. (Cambridge). — 1978. — V. 61. — № 2. — P. 321–329.
8. *Ross C.C.* Louping-ill in the west of Scotland // Lancet. — 1961. — № 2. — P. 527–529.
9. *Shiu S.Y., Ayres M.D., Gould E.A.* Genomic sequence of the structural proteins of Louping ill virus: comparative analysis with tick-borne encephalitis virus // Virology. — 1991. — V. 180. — P. 411–415.
10. *Shope R.E.* Arboviral zoonoses of Western Europe // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 227–235.

2.3.10.4.1.3. Омская геморрагическая лихорадка (*Львов Д.К.*)

Вирус омской геморрагической лихорадки — ОГЛ (OHFV — Omsk hemorrhagic fever virus) относится к группе КЭ. Этиология возникшего весной 1945–1946 гг. в подзоне северной лесостепи с широкой сетью озер в Омской обл. своеобразного заболевания была изучена М.П. Чумаковым и соавт. Из крови больного с тяжёлой клинической картиной в Саргатском р-не 14 июня 1947 г. был выделен прототипный штамм Kubrin, близкий по антигенным свойствам к ВКЭ. Существует по крайней мере два серотипа вируса ОГЛ: OHFV-Kubrin и OHFV-Bogolubovska, генетическая дистанция между которыми очень мала (0,001), но выделенный позже штамм OHFV-uve имеет большую дистанцию (0,035) [5–7]. Природные очаги выявлены в лесостепных территориях Западной Сибири с многочисленными болотами и широкой сетью озёр в пределах Омской, Новосибирской, Курганской, Тюменской обл., гранича с очагами КЭ. На стыке очагов этих инфекций существуют сопряжённые очаги.

Заболеваемость ОГЛ в 1945–1949 гг. достигла 1,5–5,0‰. Затем произошло резкое её снижение до единичных случаев. В озёрной северной лесостепи, занимающей 14 5% площади, где проживало 15,3% сельского населения Омской обл., было зарегистрировано 96,8% случаев. Северная лесостепь относится к числу самых молодых ландшафтов в Западной Сибири, развившихся на месте южнотаёжного ландшафта [8]. На юге Западной Сибири выделяют следующие территориальные зоны: 1) преимущественного распространения ВКЭ (южная тйга); 2) промежуточная (стык южной тайги с северной лесостепью); 3) преимущественного распространения вируса ОГЛ (северная и южная лесостепь); 4) спорадических случаев ОГЛ (часть южной лесостепи, степь) [1, 8]. В первой зоне регистрируется более 90% всех случаев КЭ в Западной Сибири и выявлены лишь единичные случаи ОГЛ; во второй — по 1,0% случаев КЭ и ОГЛ; в третьей — 4,3% КЭ и 96% ОГЛ; в четвёртой — 4% КЭ и единичные ОГЛ [1].

Заболеваемость населения регистрируется в апреле, с подъёмом в мае, снижением в июне–июле и вторым подъёмом в августе–сентябре. Сезонность заболевания коррелирует с динамикой активности клещей *Dermacentor pictus* и в меньшей степени *D. marginatus*. Заражённость *D. pictus* в эпидемические годы достигает 8%, в межэпидемические — 0,1–0,9%. Основными прокормителями преимагинальных фаз метаморфоза этого вида клеща являются узкоче-

репные полёвки (*Microtus gregalis*). Этот вид прокармливает 70–90% нимф и личинок. Во время депрессии этого вида полёвок произошло снижение численности *D. pictus* в центре эпидемической зоны (1959–1962), что сопровождалось резким снижением вирусофорности клещей и затуханием луговых природных очагов ОГЛ. Но для этих стаций характерна высокая численность в отдельные годы клещей *Ixodes apronophorus*, все фазы метаморфоза которых прокармливаются на основном прокормителе — водяной полёвке (*Avicora tessestris*), совершающей кормовые миграции в июне–августе с влажных стаций (где происходит их заражение) на прибрежные луга (где в этом периоде наблюдается пик активности личинок и нимф *D. pictus*). При совместном питании на заражённых зверьках происходит их заражение, что благодаря трансовариальной передаче вируса в течение ряда лет поддерживает постепенно затухающий луговой природный очаг инфекции. Во влажных стациях *I. apronophorus* может заражать ондатр. Клещи *D. marginatus*, зона оптимума которых находится в степном ландшафтном поясе, играют некоторую роль в озёрной части подзоны южной лесостепи, однако эта роль невелика.

Заболеваемость, связанная с прямым контактом охотников и членов их семей с ондатрами, возникает в сезон добычи животных в октябре–январе. Иммунная прослойка у населения эндемичных районов варьирует от 0 до 32%.

Основное значение среди позвоночных в циркуляции вируса имеют интродуцированные в Западную Сибирь из Канады в 1928 г. ондатры (*Ondatra zibethica*) [4] и местный вид — водная полёвка (*Arvicola terestris*), дополнительное — другие виды грызунов: *Microtus oeconomus*, *M. gregalis*, *Clethrionomys rutilus*, *Apodemus agrarius* и др. [1]. У животных, за исключением ондатры, установлено латентное течение инфекции [2].

Популяция интродуцированной ондатры к началу 1940-х годов достигла высокой плотности и вошла в качестве одного из компонентов в существовавшие ранее во влажных стациях Западной Сибири биоценозы. В частности, возникли тесные популяционные связи между ондатрами и обитающими в тех же стациях водными полёвками *Arvicola terrestis*. Для *A. terrestris* характерны циклически повторяющиеся периоды массового размножения, сопровождающиеся интенсивными эпизоотиями смешанного характера (туляремия + ОГЛ, лептоспироз + ОГЛ). Ондатры стали интенсивно вовлекаться в эти эпизоотии, их заражённость достигла 14,6% и в летние, и в зимние месяцы. Механизм зимнего заражения животных, вероятно, включает алиментарные и респираторный пути заражения. Респираторным путём при разделывании добытых животных заражаются в зимний период и охотники. Очевидно, что интродукция ондатр имела решающее значение в эволюции вируса и резком обострении эпизоотической ситуации [8].

Показана заражённость вирусом птиц и комаров, однако их роль в поддержании природных очагов остаётся неясной.

Клиническая картина характеризуется прежде всего поражением капилляров, вегетативной нервной системы, надпочечников. Инкубационный период — 2–4 сут. Начало острое, с лихорадкой, ознобом, головной и мышечной болью, гиперемией лица, инъекцией склер. Температура тела 39–40 °С держится 3–4 сут, затем несколько снижается и на 7–10-е сутки критически падает. С первых дней болезни появляются кровотечения диапедезного типа, особенно носовые. Выздоровление обычно полное, без остаточных явлений; летальные исходы возможны, но редки.

В экспериментах на животных показана высокая эффективность применения индуктора ИФН ларифана и риалодирона (производство НПО «Фермент», Российская Федерация) [3]. Вакцина против КЭ эффективна для профилактики ОГЛ [5].

Литература

1. *Бусыгин Ф.Ф.* Омская геморрагическая лихорадка, современное состояние проблемы // Вопр. вирусол. — 2000. — № 3. — С. 4–9.
2. *Воробьёва Н.Н., Харитонова Н.Н., Редькова О.А.* Латентная инфекция омской геморрагической лихорадки у животных в природном очаге // В кн.: Биологическая и эпизоотологическая характеристика очагов омской геморрагической

лихорадки в Западной Сибири. — Новосибирск, 1974. — С. 73–81.
3. *Логинова Н.В., Ефанова Т.В., Ковальчук А.В. и др.* Эффективность виразола, реальдирона и индукторов интерферона при экспериментальной омской геморрагической лихорадке // Вопр. вирусол. — 2002. — № 6. — С. 27–30.
4. *Фёдорова Т.Н.* Роль ондатры в эпидемиологии омской геморрагической лихорадки // В кн.: Биологическая и эпизоотологическая характеристика очагов омской геморрагической лихорадки в Западной Сибири. — Новосибирск, 1974. — С. 81–91.
5. *Grard G., Moureau G., Charrel R.N. et al.* Genetic characterization of tick-borne flaviviruses: new insights into evolution, pathogenetic determinants and taxonomy // Virology. — 2007. — V. 361. — P. 80–92.
6. *Li L., Rollin P.E., Nichol S.T. et al.* Molecular determinants of antigenicity of two subtypes of the tick-borne flavivirus haemorrhagic fever virus // J. Gen. Virol. — 2004. — V. 85. — P. 1619–1624.
7. *Lin D., Li L., Dick D. et al.* Analysis of the complete genome of the tick-borne flavivirus Omsk hemorrhagic fever virus // Virology. — 2003. — V. 313. — P. 81–90.
8. *Lvov D.K.* Omsk hemorrhagic fever // In: The arboviruses: epidemiology and ecology / Ed.: T.P. Monath. — Boca Raton: CRC Press, 1988. — V. 3. — Chapt. 34. — P. 205–216.

2.3.10.4.1.4. Болезнь леса Кьясанур (*Львов Д.К.*)

Вирус болезни леса Кьясанур (KFDV — Kyasanur Forest disease virus), относящийся к комплексу КЭ, впервые выделен в 1957 г. T. Work и соавт. от больных обезьян-лангуров (*Presbytis extellus*) и клещей *Haemaphysalis spinigera* в лесу Кьясанур (округ Шимога) во время вспышки тяжело протекающего заболевания в штате Карнатака (ранее — Майсур) в юго-западной Индии. Ретроспективно заболевания выявлены с 1955 г. Эндемичная территория находится в зоне тропического леса в округах Шимога, Северная Карнатака. Эпидемической вспышке обычно предшествует эпизоотия среди макак (*Macaca radiata*) и лангуров (*Presbytis extellus*), возникающая обычно в январе с нарастанием заболеваемости к апрелю–июню (сухой сезон). Спорадические случаи возникают круглогодично [7] в 5 дистриктах штата Карнатака. Последняя вспышка продолжалась с декабря 2011 г. по март 2012 г. Выявлено 215 больных из 80 деревень в округе Шимога [4].

На юго-западе Китая в провинции Юньнань в 1989 г. изолирован от лихорадящего больного вирус Нандисианьин, который является вариантом KFDV [9]. Население на западе провинции в 19,3% имеет АТ к KFDV, а на северо-западе — 3,7%. АТ обнаружены у грызунов, обезьян *Macaca mulatta*, а также у местных и мигрирующих птиц.

Генетический анализ 48 штаммов, изолированных в Индии в 1957–2006 гг., выявил низкую степень дивергенции (1,2%) по сравнению с вирусом Алхурма (8%). Сравнение со штаммами из Китая и Саудовской Аравии (вирус Алхурма) показал, что эволюция вируса происходит со скоростью примерно $6{,}4 \cdot 10^{-4}$ а.о./год [6].

Основные переносчики, заражающие людей, — клещи *Haem. spinigera*, *Haem. minuta*, *Haem. bispinosa*, *Haem. wellingtoni*, а также некоторые виды родов *Ixodes*, *Dermacentor*, *Rhipicephalus*, *Ornithodoros* [1, 8]. У клещей установлена трансфазовая и трансовариальная передача вируса по ходу метаморфоза [2, 4]. Из позвоночных животных помимо обезьян, болеющих с очень высокой летальностью, определённое значение в качестве резервуара имеют крысы *Rattus wroughtoni*, *R. blandordi*, землеройки *Suncus murinus*, птицы *Rhinolophus rouxi* [3], а также мыши *Mus booduga*, белки *Funambulus tristriatus*, летучие мыши *Rousettus leshenaulti*, *Rhinolopus touxi* [8]. Птицы и летучие мыши, возможно, принимают участие в заносе вируса на значительные расстояния.

Заболевание развивается остро, с лихорадкой, головной и мышечной болью (10%), брадикардией, желудочно-кишечными явлениями, лейкопенией, тромбоцитопенией. С 3–4-х суток состояние ухудшается, возникают геморрагический синдром (63%), тошнота, рвота (46%), желудочные боли (42%), фотофобия, лимфаденопатия. При выздоровлении симптоматика исчезает через 7–14 сут [4]. Может быть вторая волна. Период реконвалесценции 3–5 нед. с явлениями менингоэнцефалита. Летальный исход (3–10%) возможен на 7–9-е сутки болезни. При вскрытии обнаруживаются очаговые некрозы печени и шелушение тубулярного эпителия

в почках [10]. Описано 87 случаев лабораторного заражения. Применение вакцины против КЭ неэффективно. Специфическая натуральная формол-вакцина против KFDV используется с 1990 г. Её эффективность после одноразовой вакцинации дотигает 79,3%; после двухразовой с одномесячным интервалом — 93,5%; через 6–9 мес. вводится бустерная доза [4]. После полного (3-кратного) курса вакцинации иммунитет сохраняется до 5 лет.

Литература

1. *Bhat U.K., Goverdhan M.K.* Transmission of Kyasanur Forest disease virus by the soft tick, Ornithodoros crossi // Acta Virol. — 1973. — V. 17. — P. 337–342.
2. *Coverdhan M.K., Rajagopalan P.K., Narashima D.P. et al.* Epizoothology of Kyasanur Forest disease in wild monkeys of Shimoga district, Mysore state (1957–1964) // Indian J. Med. Res. — 1974. — V. 62. — № 4. — P. 497–510.
3. *Ghosh S.N., Rajagopalan P.K., Singh G.K. et al.* Serological evidence of arbovirus activity in birds of KFD epizootic — epidemic area, Shimoga District, Karnataka, India // Indian J. Med. Res. — 1975. — V. 63. — P. 1327–1334.
4. *Kasabi G.S., Muzhekar M.V., Yadav P.D. et al.* Ryasanur Forest Disease, India, 2011–2012 // Emerg. Infect. Dis. — 2013. —V. 19 — № 2. — P. 278–281.
5. *Marchette N.J.* Arboviral zoonoses of Asia // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 275–288.
6. *Mehla R., Kumar S.R., Yadav P. et al.* Recent ancestry of Kyasanur Forest disease virus // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — P. 1431–1437.
7. *Pattnaik P.* Kyasanur forest disease: an epidemiological view in India // Rev. Med. Virol. — 2006. — V. 16. — P. 151–165.
8. *Rajagopalan P.K., Paul S.D., Sreenivasan M.A.* Isolation of Kyasanur foresat disease virus form the insectivorous bat, Rhinolophus rouxi and from Ornithodoros ticks // Indian J. Med. Res. — 1969. — V. 57. — P. 805–808.
9. *Wang J., Zhang H., Fu S. et al.* Isolation of Kyasanur forest disease virus from febrile patient, Yunnan, China // Emerg,. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — P. 326–328.
10. *Webb H.E., Rao R.L.* Kyasanur Forest disease: a general clinical study in which some cases with neurological complications were observed // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. — 1961. — V. 55. — P. 284–298.

2.3.10.4.1.5. Геморрагическая лихорадка Алхурма (*Львов Д.К.*)

Вирус лихорадки Алхурма (AHFV — Alkhurma fever virus) впервые выделен A.M. Zaki в 1995 г. во время вспышки инфекции в Саудовской Аравии от больного с геморрагическим синдромом [10, 11]. Расценивается как генетический вариант вируса болезни леса Кьясанур (89% гомологии) [4] (см. пар. 2.3.10.4.1.4) и относится к серокомплексу КЭ [3]. Ареал вируса шире, чем было выявлено в начале изучения [8], и, возможно, совпадает с ареалом основного переносчика [7].

Переносчики — паразитирующие в основном на верблюдах и овцах аргасовые клещи (*Ornithodorus savignyi*), охотно нападающие на людей [3]. В клещах обнаружена вирусная РНК [3].

Клиническое течение тяжёлое и включает развитие геморрагического синдрома с летальностью 30% и более [3, 5]. Симптомы: лихорадка, головная боль, боль в суставах и мышцах, рвота, в тяжёлых случаях — геморрагический синдром и энцефалит. Заражение людей, помимо трансмиссивного, через укусы клещей, возможно через сырое молоко. Описаны случаи завоза заболевшими туристами инфекции в Италию из Египта [2]. В 2001–2003 гг. выявлен 41 случай болезни, из них у 11 больных возник геморрагический синдром, у пяти — с летальным исходом [6]. В 2006–2009 гг. в Саудовской Аравии выявлено 28 заболевших, из них 17 человек имели субклиническую форму заболевания [1, 9].

Лабораторная работа может проводиться при уровне 1–2 (3–4 по международной классификации) биобезопасности.

Литература

1. *Alzahrani A.G., Al Shaiban H.M., Al Mazroa M.A. et al.* Epidemiological characteristics of Alkhurma hemorrhagic fever in humans in Najran City, Saudi Arabia // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 5. — P. 945–947.
2. *Carletti F., Castilletti C., Di Caro A. et al.* Alkhurma hemorrhagic fever in travelers returning from Egypt, 2010 // Emerg Infect Dis. — 2010. — V. 16. — P. 1979–1982.

3. *Charrel R.N., Fagbo S., Moureau G. et al.* Alkhurma hemorrhagic fever virus in Ornithodoros savignyi ticks // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — № 1. — P. 153–155.
4. *Charrel R.N., Zaki A.M., Attoui H. et al.* Complete coding sequence of the Alkhurma virus, a tick-borne flavivirus causing severe hemorrhagic fever in humans in Saudi Arabia // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2001. — V. 287. — P. 455–461.
5. *Madani T.A.* Alkhurma virus infection, a new viral hemorrhagic fever in Saudi Aravia // J. Infect. Dis. — 2005. — V. 51. — P. 91–97.
6. *Mahdi M., Erickson B.R., Comer J.A. et al.* Kyasanur Forest Disease virus Alkhurma subtype in ticks, Najran Province, Saudi Arabia // Emerg Infect Dis. — 2011. — V. 17. — P. 945–947.
7. *Memish Z.A., Albarrak A., Almazroa M.A. et al.* Seroprevalence of Alkhurma and other hemorrhagic fever viruses, Saudi Arabia // Emerg Infect Dis. — 2011. — V. 17. — P. 2316–2318.
8. *Memish Z.A., Balkhy H.H., Francis C. et al.* Alkhurma hemorrhagic fever: case report and infection control details // Brit. J. Biomed. Sci. — 2005. — V. 12. — P. 37–39.
9. *Memish Z.A., Charrel R.N., Zaki A.M. et al.* Alkhurma haemorrhagic fever — a viral haemorrhagic disease unique to the Arabian Peninsula // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2010. — V. 36. — P. 53–57.
10. *Qatton I., Akbar N., Afif H. et al.* A novel flavivirus: Makkah Region 1994–1996 // Saudi Epidemiol. Bull. — 1996. — V. 3. — P. 1–3.
11. *Zaki A.M.* Isolation of a flavivirus related to the tick-borne encephalitis complex from human cases in Saudi Aravia // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. — 1997. — V. 91. — P. 179–181.

2.3.10.4.1.6. Энцефалит Повассан

(*Львов Д.К.*)

Вирус Повассан (POWV — Powassan virus), относящийся к комплексу КЭ, впервые выделен D. McLean и W.L. Donohue в сентябре 1958 г. из мозга умершего от энцефалита пятилетнего ребёнка в г. Повассан на севере канадской пров. Онтарио.

Спорадические случаи выявляются в северных штатах США (Нью-Йорк, Пенсильвания, Южная Дакота, Колорадо, Массачусетс, Коннектикут, Западная Вирджиния, Северная Калифорния) и на юге Канады (Онтарио, Квебек), а по серологическим данным эндемичны территории канадских штатов Альберта, Британская Колумбия, Новая Шотландия [3, 4, 6, 7]. Известны случаи лабораторного заражения.

Переносчики — клещи *Ixodes marxi, I. cookee, I. spinipalpus, Dermacentor andersoni*. В природных очагах вирус выделен от гудзонской бурундуковой белки (*Tamiasciurus hudsonicus*), североамериканского сурка (*Mormota monax*) (основные резервуары), мышевидных грызунов *Permiscus maniculatus*, обыкновенной лисицы (*Vulpes fulva*), восточной серой белки (*Sciurus carolensis*), дикобразов (*Erethizon dorsatum*), скунсов (*Mephitis mephitis*), енотов (*Procyon lotor*), ласок (*Mustela frenata*), серебристых лисиц (*Urocyon cinereoargenteus*). У позвоночных инфекция в большинстве случаев протекает инаппарантно [3, 4].

Заражение людей наступает лишь изредка, о чём свидетельствуют результаты серологического обследования населения эндемичной зоны (1,1% позитивных результатов). У клещей установлена трансфазовая и трансовариальная передача вируса по ходу метаморфоза.

Вирус выделен в России в 1972 г. в Приморском крае, где возникают связанные с ним заболевания. Близкий вирус Алма-Арасан обнаружен в 1977 г. в низкогорной части Казахстана, где выявлена спорадическая заболеваемость менингитом, этиологически связанная с этим вирусом [2, 5].

Спорадическая заболеваемость симптома менингоэнцефалита регистрируется среди жителей ландшафтных поясов южной тайги и лиственных лесов в Приморском крае. Вирус выделен от клещей *Haemaphysalis congicor nis, Haem. japonica, Haem. concinna, D. sylvarum, I. persulcatus* [1].

Клиническая картина развивающегося менингита и менингоэнцефалита включает высокую температуру тела, сухость в глотке, сонливость, головную боль, дезориентацию, конвульсии, рвоту, затруднение дыхания, кому, параличи с 11% смертностью, наступающей в острой фазе болезни. На вскрытии выявляется распространённая периваскулярная и очаговая паренхиматозная инфильтрация. У выздоровевших в 50% случаев развиваются последствия повреждения ЦНС, в ряде случаев приводящие к смерти на протяжении 1–3 лет [3].

Вакцина против КЭ для профилактики энцефалита Повассан неэффективна.

Литература

1. *Кругляк С.П., Леонова Г.Н.* Экологические особенности вируса Повассан в Приморском крае // Арбовирусы и арбовирусные инфекции: Матер. Междун. симп. / Ред. Д.К. Львов. — М., 1989. — С. 17–18.
2. *Львов Д.К.* Арбовирусные инфекции в средней части умеренного пояса СССР // В кн.: Арбовирусы и арбовирусные инфекции / Ред. Д.К. Львов, С.М. Клименко, С.Я. Гайдамович. — М.: Медицина, 1989. — С. 269–289.
3. *Artsob H.* Powassan encephalitis // In: The arboviruses: epidemiology and ecology / Ed. T.P. Monath. — Boca Raton: CRC Press, 1988. — V. 3. — P. 29–31.
4. *Hardy J.I.* Arboviral zoonoses of North America // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 185–200.
5. *Lvov D.K.* Arboviral zoonoses of Northern Eurasia (Eastern Europe and 7th Commonwealth of Independent States) // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 237–260.
6. *Mandl C.W., Holzmann H., Kunz C., Heinz F.X.* Complete genomic sequence of Powassan virus: evaluation of genetic elements in tick-borne versus mosquito-borne flaviviruses // Virology. — 1993. — V. 194. — P. 173–184.
7. *McLean D.M., Ladyman S.R., Purvin-Good K.W.* Westward extension of Powassan virus prevalence // Can. Med. Ass. J. — 1968. — V. 98. — P. 946–949.

2.3.10.4.1.7. Лихорадка Карши

(*Львов Д.К.*)

Вирус Карши (KSIV — Karshi virus) впервые выделен Д.К. Львовым и соавт. в 1972 г. от клещей *Ornithodorus papillipes*, собранных в норах больших песчанок (*Rhombomis opimus*) в Каршинской степи на территории Узбекистана [11].

Вирус относится к серокомплексу КЭ. Вирус также выделен в апреле 1976 г. в пустынной зоне Южно-Прибалхашской географической провинции, в Алма-Атинской обл. Казахстана из снятых с верблюда клещей *Hyalomma asiaticum* и *Dermacentor marginatus*, грача (*Corvus frugilegus*) и большой песчанки (*Rhombomys opimus*) [1, 2]. Позднее в Казахстане изолировали ещё 4 штамма: от клещей *H. asiaticum*, *D. marginatus*, грача (*C. frugilegus*) и больной большой песчанки (*Rh. opimus*) [1]. АТ найдены у чирков-трескунков, куликов и в 7,9% у больших песчанок. У населения пустынных и степных ландшафтных зон в Казахстане при обследовании 2323 чел. АТ к вирусу выявлены в 1,6%, у КРС и МРС (1286 животных) — от 1,6 до 4,9% [1].

В Туркмении вирус Карши был изолирован в мае 1978 г. из клещей *O. coniceps*, собранных в гнезде серебристой чайки (*Larus argentatus*) [5]. Приведённые данные свидетельствуют о широком распространении вызывающего патологию у людей вируса в Южном Казахстане и центрально-азиатских республиках, вовлечении в круг циркуляции диких и домашних млекопитающих, птиц наземного, водного и околоводного комплексов, паразитирующих на них иксодовых и аргасовых клещей и, возможно, комаров.

Филогенетическое изучение двух штаммов из Узбекистана и Туркмении показало принадлежность вируса к комплексу клещевого энцефалита, наиболее близкостоящему к изолированному в 1985 г. R.L. Williams в Афганистане от аргасовых клещей *Argas hermanni*, собранных в голубятне, вирусу Ройял-Фарм (RFV — Royal Farm virus) [9]. Однако и тот и другой — самостоятельные виды [4, 7]. Предполагается, что в эволюционном отношении эти вирусы занимают промежуточное положение между древними флавирусами, ассоциированными с морскими колониальными птицами и паразитирующими на них клещами *Ixodex uriae* (вирус Тюлений и др.), и возникшими позднее флавивирусами, ассоциированными с млекопитающими и паразитириющими на них клещами подсем. *Hyalomminae* рода *Hyalomma*, ранние стадии метаморфоза которых прокармливаются на птицах, а имаго — на млекопитающих [6, 8].

При экспериментальном заражении клещей *H. asiaticum*, *D. daghestanicus* и комаров *Culex pipiens molestus*, *Anopheles atroparvus* и *Aedes aegypti* установлена репликация вируса с накоплением в слюнных железах и способностью трансмиссии через укус новорождённым белым мышам [3, 10].

Вирус вызывает у людей спорадическое лихорадочное заболевание с острым началом, головной болью, артралгией, увеличением шейных лимфатических узлов, розеолёзно-

петехиальной сыпью (держится сутки), головокружением, инъецированностью склер, конъюнктивитом. Длительность — неделя. Исход благоприятный [1].

Литература

1. *Каримов С.К., Кирющенко Т.В.* К экологии вируса Карши и роли его в инфекционной патологии человека // В кн.: Экология вирусов / Ред. Д.К. Львов. — М., 1980. — С. 114–117.
2. *Каримов С.К., Львов Д.К., Роговая С.Г. и др.* Изоляция вируса Карши от клещей Hyalomma asiaticum в Алма-Атинской области Казахской ССР // Мед. паразитол. и паразит. бол. — 1978. — № 3. — С. 50–51.
3. *Львов Д.К., Каримов С.К., Сидорова Г.А. и др.* К прогнозированию очагов трансмиссивных вирусных инфекций в срединной части Обь-Каспийского канала // Мед. паразитол. и паразит. бол. — 1979. — № 4. — С. 13–20.
4. *Ляпина О.В., Прилипов А.Г., Громашевский В.Л.* Структура и анализ генома вируса Карши // Арбовирусы и арбовирусные инфекции / Ред. А.М. Бутенко, И.Ф. Баринский, Г.Г. Карганова. — М.: Гриф и К, 2007. — С. 62–68.
5. *Сидорова Г.А.* К вопросу о связи некоторых арбовирусов с переносчиками (обзор) // Экология вирусов / Ред. Д.К. Львов. — М.: АМН, 1982. — Вып. 6. — С. 16–22.
6. *Apanaskevich D.A.* Host-parasite relationships of the genus Hyalomma Koch, 1844 (Acari, Ixodidae) and their connection with microevolutionary process // Parazitologiia. — 2004. — V. 38. — P. 515–523.
7. *Grard G., Moureau G., Charrel R.N. et al.* Genetic characterization of tick-borne flaviviruses: new insights into evolution, pathogenetic determinants and taxonomy // Virology. — 2007. — V. 361. — P. 80–92.
8. *Hoogstraal H.* Birds as tick hosts and as reservoirs and disseminators of tickborne infectious agents // Wiad. Parazitol. — 1972. — V. 18. — P. 703–706.
9. *Lvov D.K.* Karshi virus // In: International Catalogue of Arboviruses Including Certain Other Virus of Vertebrates / N. Karabatsos. — San Antonio, Texas // Amer. Soc. Trop. Med. Hyg. — 3rd ed. — 1985. — P. 869–870.
10. *Khutoretskaya N.V., Aristova V.A., Rohovaya S.G. et al.* Experimental Study of the reproduction of Karshi virus (Togaviridae, Flavivirus) in some species of mosquitoes and ticks // Acta Virol. — 1985. — V. 29. — P. 231–236.
11. *Lvov D.K., Neronov V.M., Gromashevsky V.L. et al.* Karshi virus — a new Flavivirus (Togaviridae) isolated from Ornithodoros papillipes (Birula, 1895) // Arch. Virol. — 1976. — V. 56. — P. 29–36.

2.3.10.4.2. Буньявирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.4)

2.3.10.4.2.1. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка

(*Колобухина Л.В., Львов Д.Н.*)

Вирус Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ, CCHFV — Crimean—Congo hemorrhagic fever virus) входит в одноименный комплекс рода *Nairovirus* сем. *Bunyaviridae*.

Вирусная этиология ККГЛ впервые установлена в 1945 г. в Крыму экспедицией под руководством М.П. Чумакова, а в 1963 г. вирус впервые выделен от больных в Узбекистане (штамм Ходжа) и в Астраханской обл. от личинок и нимф клещей *Hyalomma marginatum* [1]. Однако первые дошедшие до нас описания болезни («хунибини», «хонгирифта») приведены в XII в. в трудах таджикского врача Абу-Ибрахим Джурджаши.

Современная история открытия ККГЛ относится к июню 1944 г., когда в северо-западной степной части Крыма стали возникать случаи тяжёлого заболевания с геморрагическим синдромом, известного в то время как «острый инфекционный капилляротоксикоз» [1]. Экспедиция под руководством М.П. Чумакова обнаружила, что инфекционный агент передается через укусы клещей *Hyalomma plumbeum* (*marginatum*), и заболевание получило название крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ). В 1967 г. было установлено тождество вируса КГЛ с вирусом Конго, выделенным в 1966 г. в Африке, после чего заболевание получило название Крымской-Конго геморрагической лихорадки [1]. В настоящее время циркуляция вируса в мире установлена в 46 странах: в 10 — в Европе, в 17 — в Африке, в 19 — в Азии. Распространение заболевания коррелирует с ареалом основного переносчика и резервуара вируса в природе и находится в рамках степного, полупустынного и пустынного ландшафтов.

Штаммы вируса многократно изолировали от больных людей в Пакистане, Ираке, Иране, Китае, Греции, Болгарии [36], Румынии, Югославии, Объединённых Арабских Эмиратах, Сенегале, Нигерии, ЮАР, Кении, Уганде, Танзании, Эфиопии, Египте, Буркина-Фасо, Мав-

ритании, Зимбабве [1, 29], Турции [30]. По серологическим данным вирус активен в Южной Франции, Венгрии, Индии [1]. Представление об известном и прогнозируемом ареале ККГЛ в мире даёт рис. 2.3.32 [1, 29]. На территории бывшего СССР вспышки и спорадическая заболеваемость ККГЛ выявлялась на Украине (Крым, Ворошиловградская обл.), в Молдавии, Туркменистане, Узбекистане, Таджикистане, Казахстане [1, 13, 16], Азербайджане, Ростовской обл., Краснодарском и Ставропольском краях, республиках Калмыкия, Дагестан и Ингушетия [1, 15]. После 2006 г. активная циркуляция вируса ККГЛ продолжается на юго-востоке Европы — в Греции, Болгарии [26], в Азии — в Турции [24, 28, 37], Иране [25], Казахстане [31], Пакистане, Афганистане [34], Китае, на всей территории Африки с засушливым климатом [23, 35, 37]. Случаи заболевания выявлены в Грузии [41].

Вирус выделен по крайней мере от 27 видов клещей, главным образом иксодовых (*Acari*: *Ixodidae*), относящихся к подсем. *Amblyomminae, Haemaphysalinae, Hyalomminae, Rhipicephalinae* (табл. 2.3.29).

Однако их роль в поддержании вирусной популяции неравнозначна. Исходя из данных рис. 2.3.32, табл. 2.3.29–2.3.30, очевидна основная роль в сохранении вируса и его трансмиссии клещей рода *Hyalomma*, в условиях юга европейской части России — *H. marginatum*, в Средней Азии — *H. anatolicum и H. detritum*, в Казахстане — *H. asiaticum*. В Астраханской обл. в 2001–2005 гг. заражённость *H. marginatum* у имаго составила 1,33%, у нимф — 0,2% (собственные данные). Наличие трансфазовой и трансовариальной по ходу метаморфоза передачи вируса обеспечивает сохранение вирусной популяции в межэпизоотический период, а три позвоночных хозяина, прокармливающих личинок (птицы наземного комплекса, главным образом врановые, мышевидные грызуны, зайцы), нимф (как у личинок), имаго (крупные млекопитающие, в основном коровы, овцы, верблюды), обеспечивают многообразие популяционных связей с позвоночными [1, 2, 4, 6, 7, 21]. В Нигерии вирус выделен от мокрецов *Culicoides* sp. [29].

Таблица 2.3.29

Изоляция вируса ККГЛ из иксодоидных клещей [1]

Вид клещей	Места сбора клещей
Alveonasus lahorensis	Армения, Узбекистан, Иран
Argas persicus	Узбекистан
Hyalomma marginatum	Молдавия, юг Украины, юг европейской части России, Кавказ, Южная Европа, среднеазиатские республики, Казахстан
H. m. turanicum	Среднеазиатские республики, Казахстан
H. m. rufipes	Африка (Нигерия, Сенегал, Сомали)
H. anatolicum	Среднеазиатские республики, Казахстан, Пакистан, Африка (Нигерия)
H. an. excavatum	Африка (Нигерия)
H. asiaticum asiaticum	Среднеазиатские республики, Казахстан, КНР
H. impeltatum	Африка (Сенегал, Нигерия, Эфиопия)
H. impressum	Африка (Сенегал)
H. nitidum	Африка (ЦАР)
H. truncatum	Африка (Сенегал, Нигерия)
Amblyomma variegatum	Африка (Нигерия, Сенегал, Уганда, Кения)
Boophilus calcaratus	Африка (Сенегал, Нигерия)
B. annulatus	Среднеазиатские республики, Казахстан, Болгария
B. geigyi	Пакистан
B. microplus	Пакистан, Нигерия
Haemaphysalis punctata	Молдавия, юг Украины
Dermacentor marginatus	Южная Россия, Молдавия, Узбекистан
D. daghestanicus	Казахстан
Rhipicephalus sangnineus	Среднеазиатские республики, Южная Украина, Африка (Гвинея)
Rh. turanicus	Среднеазиатские республики
Rh. pumilio	Среднеазиатские республики, Болгария
Rh. bursa	Среднеазиатские республики, Азербайджан, Греция
Rh. rossicus	Южная Россия
Rh. pulchellus	Африка (Кения)

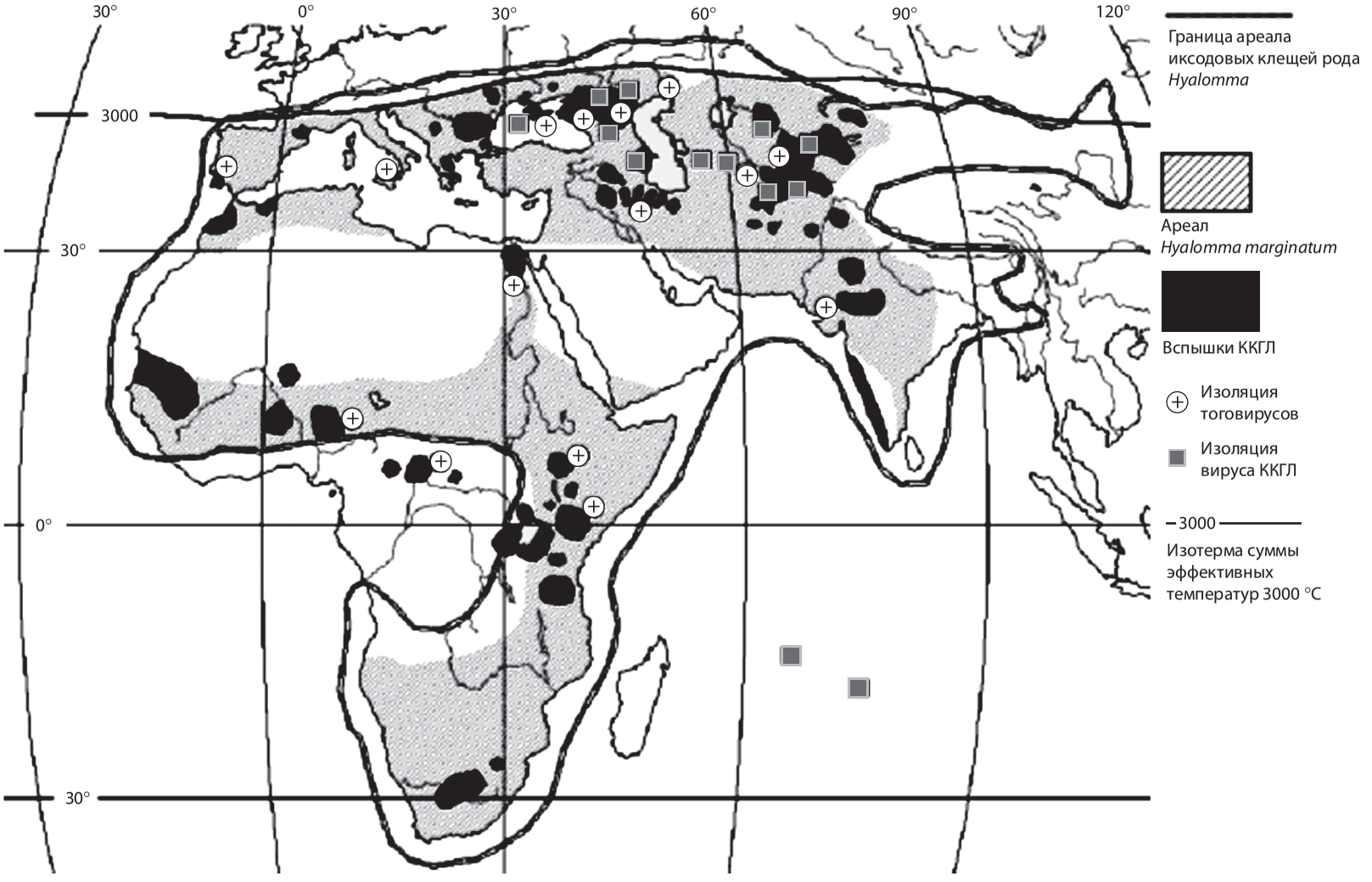


Рис. 2.3.32. Ареалы клещей рода *Hyalomma*, вируса ККГЛ и тоготовирусов [1]

Таблица 2.3.30

Уровень инфицированности (%) некоторых видов иксодоидных клещей вирусом ККГЛ [9]*

Регион	Иксодовые клещи										
	Hyalomma				*Rhipicephalus*		*Dermacentor*	*Boophilus*	*Ixodes*	*Alveonasus*	*Argas vespertilionis*
	marginatum	*anatolicum*	*asiaticum*	*detritum*	*turanicus*	*bursa*	*marginatus*	*annulatus*	*ricinus*	*lahorensis*	
Южноевропейский	0,110	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	0,001	0,001	ед. изол.	н.д.	0,108	н.д.
Среднеазиатский	0,100	0,011	0,013	ед. изол.	ед. изол.	н.д.	н.д.	н.д.	ед. изол.	0,103	ед. изол.
Всего	0,100	0,011	0,013	ед. изол.	ед. изол.	0,001	0,001	ед. изол.	ед. изол.	0,105	ед. изол.

Примечание. ед. изол. — единичные изоляты; н.д. — нет данных.

* По материалам мониторинга, организованного Центром экологии вирусов НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского в 1972–1992 гг.

Ареал *H. marginatum* ограничен изотермой сумм эффективных температур 3000 °С или 120 сут в году со средней дневной температурой 20 °С и выше [13]. Это, в свою очередь, ограничивает в северном направлении и ареал ККГЛ, что на юге европейской части России примерно совпадает с границей ландшафтных поясов сухих степей [1].

Из диких позвоночных вирус ККГЛ выделен от ежей *Atelerix spiculus* в Нигерии. В ЮАР в природных очагах в циркуляцию вируса активно включаются зайцы [1]. Существенную роль в экологии вируса, по-видимому, играют зайцы и некоторые виды мышевидных грызунов [1, 8]. Птицы, возможно, играют косвенную роль в экологии вируса, являясь прокормителями преимагинальных фаз развития клещей [2]. По материалам работы в предгорьях Чаткальского хр. в Киргизии нимфы и личинки *H. marginatum* доминировали в сборах клещей с птиц. Особенно высокая заклещёванность отмечена среди сизоворонок (*Coracias garrulus*), хохлатых жаворонков (*Galerida cristata*), полевых воробьёв (*Passer montanus*) и сорок (*Pica pica*). В Астраханской обл. отмечена активная роль грачей в прокормлении преимагинальных фаз *H. marginatum* [2].

Птицы могут принимать участие в разносе заражённых вирусами клещей по территории во время кормовых кочевок и сезонных миграций. В Испании в 2010 г. от клещей *Hyalomma lusitanicum* изолирован вирус африканского происхождения, занесенный, вероятно, с клещами, паразитировавшими на перелётных птицах [32]. В 2011 г. подобная же ситуация выявлена среди европейских птиц (*Passeriformes*), зимующих в Центральной и Южной Африке [35].

Данные о заражаемости вирусом домашних животных и людей представлены в табл. 2.3.31, составленной по результатам обследования 11 676 людей, 40 711 домашних животных и 1009 птиц [13].

Очевидно, что домашние животные служат основным резервуаром вируса среди позвоночных. При экспериментальном заражении овец виремия обнаружена в течение 5–8 сут при титрах 2,6–3,7 lg LD_{50}/20 мкл. Этого достаточно для заражения клещей. Виремия до 10 сут отмечена также у малого суслика, ушастого ежа и лесной мыши. Инфицирование клещей в эксперименте выявлено только у нимф. А поскольку зайцы, наряду с врановыми птицами, основные прокормители нимфальной стадии метаморфоза, нимфам *H. marginatum* и зайцам отводится главная роль в поддержании вирусной популяции в природе в условиях юга европейской части России.

Начиная с 1999 г. наступило резкое обострение эпидемической ситуации на юге европейской части России, захватив Ростовскую, Астраханскую, Волгоградскую (юг) обл., рес-

Таблица 2.3.31

Обнаружение антител к вирусу ККГЛ у населения и домашних животных в 1968–1992 гг. [9]

Регион	Административная единица, ландшафт	Кол-во обследованных людей/КРС–МРС–лошади–верблюды–птицы	Из них с положительным результатом, %
Южная Украина	Степной Крым	0/442	н.д.*/1,4
Северо-Кавказский	Ростовская обл.	1519/4154–893–12–0–65	6,5/4,3–1,8–33,3–н.д.–0
	Краснодарский край	1035/2567	0/1,2
	Ставропольский край	0/350–2748	н.д./0,3–0,5
Поволжский	Республика Калмыкия	573/7966–185	0/0,4–0
Казахстан	Южные полупустыни	0/1688–2782–136–181–0	н.д./2,6–3,7–8,8–3,8–н.д.
Узбекистан	Пустынные районы	334/2095–156–0–0–0	0,9/2,5–5,1–н.д.–н.д.–н.д.
Туркмения	Пустынные районы	304/103–509–0–0–0	0/4,9–7,9–н.д.–н.д.–н.д.
Киргизия	Горные степи, межгорно-котловинные пустыни	0/357–489–0–0–0	н.д./12,6–7,4–н.д.–н.д.–н.д.
Таджикистан	Горные степи, межгорно-котловинные пустыни	7339/2402–1341–71–38 (ослы)–506 (прочие)	1,0/1,3–1,5–2,8–39,5 (ослы)–0 (прочие)

* н.д. — нет данных.

публики Калмыкия и Дагестан (север) и особенно Ставропольский край [6]. Это связывают с резким ростом численности главных переносчиков клещей *H. marginatum*, что, в свою очередь, обусловлено в основном прекращением противоклещевых обработок домашних животных. За 1999–2010 гг. в Российской Федерации выявлено 1383 случая ККГЛ [3], в том числе в Ставропольском крае — 520 [5, 20], в Ростовской обл. — 307 [14], в Республике Калмыкия — 276 [17], в Астраханской обл. — 134 [10], в Волгоградской обл. — 99 [12], в Республике Дагестан — 41, в Республике Ингушетия — пять, в Республике Карачаево-Черкесия — один [9]. Отсутствие заболеваемости в Краснодарском крае можно объяснить недостаточным вниманием к выявлению больных.

Среди больных после 2006 г. произошло существенное снижение доли тяжёлых форм, протекающих с геморргическим синдромом. Это можно объяснить широким внедрением качественных экспресс-методов специфической диагностики и интенсивным обследованием лиц с подозрением на ККГЛ с последующим ранним лечением этиотропными препаратами. Вместе с тем наблюдается продвижение ареала болезни в северо-восточном направлении с возникновением случаев в новых районах Волгоградской обл. Вновь описаны случаи внутрибольничного заражения [19, 23]. Потепление климата влияет на продвижение ареала основного переносчика к северу и расширение в этом направлении эндемичной территории. Начиная с 2002 г. в Астраханской обл. спорадическая заболеваемость ККГЛ ежегодно регистрируется во всех районах и в Астрахани, показатели заболеваемости 3,7 на 100 тыс. населения. На май–июль приходится более 90% заболеваний, из них 85% у жителей сельской местности. Вирусофорность основных переносчиков на юге европейской части России — клещей *H. marginatum* — составляет 0,3% по данным изоляции вируса и в 3 раза выше — при обследовании в ОТ ПЦР. Заболеваемость в Ростовской обл. выявляется в 26 районах и трех городах, включая Ростов-на-Дону.

В Волгоградской обл. заболеваемость известна с 2000 г. в зоне сухих степей на стыке Астраханской, Ростовской обл. и Республики Калмыкия. Заболеваемость в Котельническом р-не достигает 37,5 на 100 тыс. населения. Спорадические случаи выявляются на территории ещё 6 районов на юго-западе области. Летальность 16,7%. Именно здесь проходит в настоящее время северная граница природных очагов ККГЛ на юге России.

С 2000 г. заболеваемость ККГЛ начали выявлять в Республике Калмыкии, с 2000 по 2006 гг. зафиксировано 170 больных. Вирусофорность *H. marginatum* по данным обследования в ИФА на антиген колеблется в пределах 1,4–6,4% практически на всей территории Республики.

В Ставропольском крае заболеваемость выявляется во всех 26 сельских районах, преимущественно в ландшафтной зоне сухих степей, где наблюдается наибольшая заражённость клещей-переносчиков.

Инкубационный период при трансмиссивном заражении 2–7 сут (4–5 сут), а при контактном, сопровождающемся большими инфицирующими дозами, — 3–4 сут [4, 9]. Начало острое, с температурой тела до 39–40 °С, ознобом, гиперемией кожи и верхней половины туловища, головной болью и болью в пояснице. В 50% случаев возникает двухволновое течение, характеризующееся кратковременным снижением на 6–7-е сутки болезни. У большинства больных на 3–4-е сутки отмечается петехиальная сыпь, что обычно сопровождается второй температурной волной. Одновременно появляются симптомы геморрагического диатеза (у 85% больных) в виде носовых кровотечений (у $^{2}/_{3}$ больных), кровавой рвоты, кровохарканья, гематурии. Геморрагический период длится 8–9 сут. У каждого 4-го больного увеличиваются печень и селезёнка. Со стороны сердечно-сосудистой системы типична брадикардия, гипотония. Часто наблюдаются симптомы менингита. Летальность 16–20%, при контактном заражении — до 50%. Но в последнии годы летальность снизилась до 20%, что объясняется широким внедрением современных методов диагностики с выявлением лёгких форм заболевания и использованием для лечения рибавирина. Период реконвалесценции до 1 мес. [4, 38].

Клиническая картина определяется поражением нервной и сосудистой системы. Е.В. Лещинская предложила следующую клиническую классификацию: 1) тяжёлая форма с геморрагическим синдромом (1а — без полостных кровотечений, 1б — с полостными кровотечениями); 2) без геморрагического синдрома (2а — среднетяжёлая, 2б — лёгкая форма) [4, 22]. Имеется опыт применения для лечения рибавирина [34]. Препарат назначается в течение 5 сут от начала заболевания, рекомендуется ударная доза 2000 мг однократно (10 капсул) или 30 мг/кг массы тела больного. Поддерживающая доза — 1200 мг в два приёма при массе тела больного более 75 кг, если вес ниже, то по 1000 мг в два приёма. Продолжительность приёма препарата — 4–10 сут. Рибавирин противопоказан при беременности, но при ККГЛ по решению лечащего врача этим можно пренебречь [18].

Выявлены существенные генетические отличия у штаммов, циркулирующих в различных географических регионах. Филогенетическое изучение штаммов, изолированных на юге европейской части России, в Казахстане и в центральноазиатских республиках с определением нуклеотидных последовательностей S-, M- и L-сегментов генома, выявило медленную эволюцию вируса [21]. Популяция вируса на юге европейской части России генетически однородна и практически не менялась на протяжении последних 30–40 лет. Вместе с тем эта популяция ощутимо отличается от групп штаммов из Казахстана, Таджикистана, Туркменистана, Узбекистана, Китая, а также ещё от одной группы штаммов из Ирака и Пакистана. И все они имеют существенные отличия с африканскими штаммами из Нигерии, ЮАР и Сенегала [21]. Эти данные дают основание предположить, что первичные природные очаги расположены на африканском континенте, откуда с караванами верблюдов вирус распространился по Великому шёлковому пути, оставляя самостоятельно эволюционирующие популяции на юге Русской равнины, Среднеазиатской равнинной страны и далее в физико-географические страны Южной Азии.

Для диагностики и обнаружения вирусных белков и РНК используется ИФА — IgM (после 8-х суток болезни) и ОТ-ПЦР (до 8-х суток болезни) [3, 11, 15]. На первой неделе болезни подтверждение в ОТ-ПЦР получено в 93% случаев, на 2-й неделе — 40%; в ИФА на IgM — 93%, в ИФА на IgG на 3-й неделе и далее — 80% [39].

Литература

1. *Аристова В.А., Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю., Львов Д.К.* Экология вируса Крымской-Конго ге-

моррагической лихорадки и особенности её клиники на территории России и сопредельных стран // Вопр. вирусол. — 2001. — № 4. — С. 7–15.
2. *Березин В.В., Чумаков М.П., Столбов Д.Н. и др.* К вопросу о естественных хозяевах вируса крымской геморрагической лихорадки в Астраханской области // В сб.: Труды ИПВЭ АМН СССР. — М.: ИПВЭ АМН СССР, 1971. — Т. 19. — С. 210–218.
3. *Бутенко А.М.* Современное состояние проблемы крымской геморрагической лихорадки, лихорадки Западного Нила и других арбовирусных инфекций в РФ // В сб.: Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых вирусных инфекций / Ред. Львов Д.К., Урываев Л.В. — М., 2011. — С. 175–189.
4. *Бутенко А.М., Лещинская Е.В., Львов Д.К.* Крымская геморрагическая лихорадка // Вестник РАЕН. — 2002. — Т. 2. — С. 41–49.
5. *Василенко Н.Ф., Бейер А.П., Чумакова И.В. и др.* Распространение некоторых арбовирусов на территории Ставропольского края // В сб.: Арбовирусы и арбовирусные инфекции / А.М. Бутенко, И.Ф. Баринский, Г.Г. Карганова. — М.: Гриф и К, — 2007. — С. 165–168.
6. *Евченко Ю.М., Львов Д.К., Сысолятина Г.В. и др.* Заражённость клещей Hyalomma marginatum Koch., 1844 вирусом Крымской-Конго геморрагической лихорадки в Ставропольском крае в эпидемический сезон 2000 г. // Вопр. вирусол. — 2001. — № 4. — С. 18–19.
7. *Згурская Г.Н., Березин В.В., Смирнова С.Е. и др.* Изучение вопросов трансмиссии и межэпидемического состояния вирусов крымской геморрагической лихорадки клещами Hyalomma plumbeum plumbeum Panz // В сб.: Труды ИПВЭ АМН СССР. — М.: ИПВЭ АМН СССР, 1971. — Т. 12. — С. 217–220.
8. *Зимина Ю.В., Бируля Н.В., Березин В.В. и др.* Материалы зоолого-паразитологической характеристики крымской геморрагической лихорадки (КГЛ) в Астраханской области // В сб.: Труды ИПВЭ АМН СССР. — М.: ИПВЭ АМН СССР, 1965. — Т. 7. — С. 288–296.
9. *Клиническая* картина и алгоритм диагностики Крымской-Конго геморрагической лихорадки и лихорадки Западного Нила: Мет. пособ. — М.: ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, 2006. — 15 с.
10. *Ковтунов А.И., Юстратов В.И., Никешина Н.Н. и др.* Эпидемиология крымской геморрагической лихорадки в Астраханской области // В сб.: Арбовирусы и арбовирусные инфекции / А.М. Бутенко, И.Ф. Баринский, Г.Г. Карганова. — М.: Гриф и К, — 2007. — С. 108–113.
11. *Красовская Т.Ю., Найденова Е.В., Шарова И.Н. и др.* Разработка и внедрение ПЦР-тест-систем для детекции вирусов Западного Нила и Крымской-Конго геморрагической лихорадки // В сб.: Арбовирусы и арбовирусные инфекции / А.М. Бутенко, И.Ф. Баринский, Г.Г. Карганова. — М.: Гриф и К, — 2007. — С. 97–99.
12. *Лобанов А.П., Савченко С.Т., Смелянский В.В. и др.* Крымская геморрагическая лихорадка в Волгоградской области // В сб.: Арбовирусы и арбовирусные инфекции / А.М. Бутенко, И.Ф. Баринский, Г.Г. Карганова. — М.: Гриф и К, — 2007. — С. 132–135.
13. *Львов Д.К., Дерябин П.Г., Аристова В.А. и др.* Атлас распространения возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации. — М.: НПЦ ТМГ МЗ РФ, 2001. — 193 с.
14. *Москвитина Э.А., Водяницкая С.Ю., Пичурина Н.Л. и др.* Изучение современного состояния природного очага крымской геморрагической лихорадки в Ростовской области // В сб.: Проблемы особо опасных инфекций. — Саратов, 2004. — № 1. — С. 34–37.
15. *Найденова Е.В., Шарова И.Н., Щербакова С.Я. и др.* Тест-система для выявления РНК вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки методом ОТ-ПЦР // В сб.: Проблемы особо опасных инфекций. — Саратов, 2004. — № 1. — С. 54–58.
16. *Онищенко Г.Г., Туманова И.Ю., Вышемирский О.И. и др.* Исследование методами ИФА и ОТ-ПЦР вирусофорности иксодовых клещей, собранных в очагах Крымской-Конго геморрагической лихорадки Казахстана и Таджикистана в 2001–2002 гг. // Вопр. вирусол. — 2005. — № 1. — С. 23–26.
17. *Подсвиров А.В., Подсвирова В.В., Санджиев В.Б.-Х. и др.* Эпизоотологическая и эпидемиологическая характеристика территории Республики Калмыкия по крымской геморрагической лихорадке в 2000–2006 гг. // В сб.: Арбовирусы и арбовирусные инфекции / А.М. Бутенко, И.Ф. Баринский, Г.Г. Карганова. — М.: Гриф и К, — 2007. — С. 155–157.
18. *Санникова И.В.* Крымская-Конго гемморагическая лихордка (клиника, диагностика, лечение, организация медицинской помощи). Учебн.-мет. пособ. — Ставрополь, 2007. — С. 71.
19. *Санникова И.В.* Внутрибольничное инфицирование крымской геморрагической лихорадкой // ЖМЭИ. — 2005. — № 4 (Прил.). — С. 38–42.
20. *Санникова И.В., Пасечников А.Д., Малеев В.В. и др.* Крымская-Конго геморрагическая лихорадка в Ставропольском крае: особенности течения тяжелых форм и предикторы летальности // Инфекционные болезни. — 2007. — № 4. — С. 25–28.
21. *Серегин С.В., Туманова И.Ю., Петрова И.Д. и др.* Особенности 5′-сегмента генома вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки, циркули-

рующего в Болгарии // Вопр. вирусол. — 2006. — № 3. — С. 25–32.
22. *Черенова В.К., Галлов В.В., Оганесян Ю.В. и др.* Опыт этиотропной терапии больных крымской геморрагической лихорадкой // В сб.: Арбовирусы и арбовирусные инфекции / А.М. Бутенко, И.Ф. Баринский, Г.Г. Карганова. — М.: Гриф и К, — 2007. — С. 209–213.
23. *Aradaib I.E., Erickson B.R., Mustafa M.E. et al.* Nosocomial outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever, Sudan // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 5. — P. 837–839.
24. *Bodur H., Akinci E., Ascioglu S. et al.* Subclinical infections with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Turkey // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 4. — P. 640–642.
25. *Chinikar S., Goya M.M., Shirzadi M.R. et al.* Surveillance and laboratory detection system of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Iran // Transbound Emerg. Dis. — 2008. — V. 55. — № 5–6. — P. 200–204.
26. *Christova I., Di Caro A., Papa A. et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever, southwestern Bulgaria // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 6. — P. 983–985.
27. *Elaldi N., Bodur H., Ascioglu S. et al.* Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean—Congo haemorrhagic fever: a quasi-experimental study from Turkey // J. Infect. Dis. — 2009. — V. 58. — № 3. — P. 238–244.
28. *Gunes T., Engin A., Poyraz O. et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in high-risk population, Turkey // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 3. — P. 461–464.
29. *Hoogstraal H.* The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe and Africa // J. Med. Entomol. — 1979. — V. 15. — P. 307–417.
30. *Karti S.S., Odabasi Z., Korten V. et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — V. 10. — № 8. — P. 1379–1384.
31. *Knust B., Medetov Z.B., Kuraubayev K.B. et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever, Kazakhstan, 2009–2010 // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 4. — P. 643–645.
32. *Lindeborg M., Barboutis Ch., Ehrenbord Ch. et al.* Migratory birds, ticks and Crimean-Congo hemorrhagic fever virus // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 12. — P. 2095–2097.
33. *Mardani M., Jahromi M.K., Naieni K.H. et al.* The efficacy of oral ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran // Clin. Infect. Dis. — 2003. — V. 36. — P. 1613–1618.
34. *Mustafa M.L., Ayazi E., Mohareb E. et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever, Afghanistan, 2009 // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 10. — P. 1940–1941.
35. *Palomar A.M., Portillo A., Santibanez P. et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks from migratory birds, Morroco // Emerg. Infect. Dis. — 2013. — V. 19. — № 2. — P. 260–263.
36. *Papa A., Christova I., Papadimitrion E. et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever in Bulgaria // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — V. 10. — № 8. — P. 1465–1467.
37. *Sang R., Lutomiah J., Koka H. et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Hyalommid ticks, northeastern Kenya // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 8. — P. 1502–1505.
38. *Swanepoel R., Gill D.E., Shepherd A.J. et al.* The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever // Rev. Infect. Dis. — 1989. — V. 11. — Suppl. 4. — P. 794–800.
39. *Vanhomwegen J., Alves M.J., Avsvic-Zupanc T. et al.* Diagnostic assays for Crimean-Congo hemorrhagic fever // Emerg. Infect. Dis. — 2012. —V. 18. — № 12. — P. 1958–1965.
40. *Yilmaz G.R., Buzgan T., Irmak H. et al.* The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002–2007 // Int. J. Infect. Dis. — 2009. — V. 13. — № 3. — P. 380–386.
41. *Zakhashvili K., Tsertsvadze N., Chikviladze T. et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever in man, Republic of Georgia, 2009 // Emerg Infect Dis. — 2010. — V. 16. — № 8. — P. 1326–1328.

2.3.10.4.2.2. Лихорадка Дугбе (*Львов Д.К.*)

Вирус DUGV (Dugbe virus), относящийся к роду *Nairovirus*, впервые выделен O.R. Causey в 1964 г. в Дугбе (Ибадан, Нигерия) от клещей *Amblyomma variegatum*. В дальнейшем в Нигерии вирус изолирован от людей, КРС, крыс *Cricetomys gambianus*, птиц разных видов, клещей родов *Hyalomma*, *Ixodes*, *Amblyomma*, *Boophilus*, *Rhipicephalus*, наиболее часто — от *Amer. variegatum* и *H. trunkatum* [2, 7]. Установлена трансовариальная передача вируса [3] комарами *Aedes aegypti*. Ареал включает практически все территории Африки с сухим климатом Нигерию, ЦАР, Сенегал, Камерун, Уганду, Эфиопию, Кению [4]. Вирус имеет антигенные связи с вирусом ККГЛ и болезни овец Найроби. Заражение домашнего скота приводит к развитию бессимптомной инфекции.

Из собранных в 1999 г. в Кении со скота клещей *Amblyomma gemma* и *Rhipicephalus pulchellus* изолирован вирус Купе, генетически близкий к DUGV [4, 6]. Значение вирусов в патологии человека и животных пока не выявлено. Но в культурах клеток животного происхождения

от млекопитающих вирус Купе проявил большую активность в сравнении с DUGV. Это позволяет предположить большую вирулентность *in vivo* [4].

При спорадической заболеваемости людей развивается лихорадочное заболевание с 5-суточным инкубационным периодом. Симптоматика включает лихорадку, озноб, тошноту, в ряде случаев — головную боль, рвоту, диарею, макулопапулёзную сыпь, прострацию, длительную тромбоцитопению [1] В период реконвалесценции наблюдается слабость, анорексия, вялость [5]. Описаны случаи лабораторного заражения.

Лиература

1. *Burt F.J., Spencer D.C., Leman P.A. et al.* Investigation of tick-borne viruses as pathogens of humans in South Africa and evidence of Dugbe virus infection in a patient with prolonged thrombocytopenia // Epidemiol. Infect. — 1996. — V. 116. — № 3. — P. 353–361.
2. *Causey O.R., Kemp G.E., Casals J. et al.* Dugbe virus a new arbovirus from Nigeria // Nigerian J. Sci. — 1971. — V. 5. — P. 41–43.
3. *Cornet J.P., Georges A.J., Gonzales J.P.* Transovarian transmission, in nature, of Dugbe virus in Amblyomma variegatum ticks // Ann. Inst. Pasteur Virol. — 1987. — V. 138. — P. 269–272.
4. *Crabtree M.B., Sang R., Miller B.R.* Kupe virus, a new virus in the family Bunyaviridae, genus Nairovirus, Kenya // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 2. — P. 147–154.
5. *Moore D.L., Causey O.R., Carey D.E. et al.* Arthropod-borne viral infections of man in Nigeria, 1964–1970 // Ann. Trop. Med. Parasitol. — 1975. — V. 69. — № 1. — P. 49–64.
6. *Sang R., Onyango C., Gachoya J. et al.* Tickborne arbovirus surveillance in market livestock, Nairobi, Kenya // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 7. — P. 1074–1080.
7. *Wood O.L., Lee V.H., Ash J.S. et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever, Thogoto, Dugbe and Jos viruses isolated from Ixodid ticks in Ethiopia // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1978. — V. 27. — № 3. — P. 600–604.

2.3.10.4.2.3. Лихорадка Бханджа

(*Львов Д.К.*)

Вирус Бханджа (BHAV — Bhanja virus) относится к одноименной антигенной группе, был впервые выделен в 1954 г. R.V. Shah и T.H. Work в индийском штате Орисса от клещей *Haemaphysalis intermedia*. Позднее вирус изолирован в Италии от клещей *Haem. punctata*; в Африке — от овец, коз и собранных с них клещей родов *Boophilus*, *Amblyomma variegatum* (Сенегал), *Hyalomma truncatum* (Нигерия) и *H. rufipes* (Сомали), человека и клещей *B. decoloratus*, *Amer. variegatum* (Нигерия); в США — от человека, заразившегося в лаборатории; в Хорватии (о. Брач) — от клещей *Haem. punctata*; в Болгарии, Чехословакии, Киргизии — от *H. marginatum* и летучих мышей; в Армении — от *Dermacentor marginatus*; в Азербайджане — от клещей *D. marginatus*, *Rhipicephalus bursa*, *H. marginatum*, *H. punctata*, *H. turanicum*, *H. detritum* [7, 8].

Антитела против вируса Бханджа обнаружены у домашних животных в северо-восточной части Венгрии [10]. Вирус патогенен для молодых жвачных животных. В 2009 г. в Китае описан синдром тромбоцитопении, сопровождающийся тяжёлой лихорадкой, с изоляцией вируса из крови покусанного клещами больного [2, 10]. Установлена передача вируса от человека к человеку [2, 6].

На территории бывшей Югославии и в России, в Астраханской обл. [А.М. Бутенко, личное сообщение], выявлена спорадическая заболеваемость людей.

Антигенное родство с вирусом Бханджа имеет вирус Пальма, выделенный в 1992 г. в Португалии от клещей *Haem. punctata* [4, 5], и вирус Раздан [1].

Клиническая картина включает лихорадку, явления менингита с полным выздоровлением [3].

Литература

1. *Альховский С.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. и др.* Молекулярно-генетическая характеристика вирусов Бханджа (BHAV) и Раздан (RAZV) (Bunyaviridae, Phlebovirus), изолированных от иксодовых клещей Rhipicephalus bursa Canestrini Fanzago, 1878, и Dermacentor marginatus Sulzer, 1776 в Закавказье // Вопр. вирусол. — 2013. — № 4 (в печати).
2. *Bao C.J., Guo X.L., Qi X. et al.* A family cluster of infections by a newly recognized bunyavirus in eastern China, 2007: further evidence of person-to-person transmission // Clin. Infect. Dis. — 2011. — V. 53. — № 12. — P. 1208–1214.
3. *Bao C.J., Qi X., Wang H.* A novel bunyavirus in China // New Engl. J. Med. — 2011. — V. 365. — № 9. — P. 862–863.

4. *Dilcher M., Alves M.J., Finkeisen D. et al.* Genetic characterization of Bhanja virus and Palma virus, two tick-borne phleboviruses // Virus Genes. — 2012. — V 45. — № 2. — P. 311–315.
5. *Filipe A.R., Alves M.J., Karabatsos N. et al.* Palma virus, a new bunyaviridae isolated from ticks in Portugal // Intervirology. — 1994. — V. 37. — № 6. — P. 348–351.
6. *Gai Z., Liang M., Zhang Y. et al.* Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through blood contact // Clin. Infect. Dis. — 2012. — V. 54. — № 2. — P. 249–252.
7. *Hubalek Z.* Geographic distribution of Bhanja virus // Folia Parasitol (Praha). — 1987. — V. 34. — № 1. — P. 77–86.
8. *Lvov D.K.* Arboviral zoonoses of Northern Eurasia, Eastern Europe and the Common Wealth of Independent States // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 237–260.
9. *Marchette N.J.* Arboviral zoonoses of Asia // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 275–288.
10. *Sikutova S., Hornok S., Hubalek Z et al.* Serological survey of domestic animals for tick-borne encephalitis and Bhanja viruses in northeastern Hungary // Vet. Microbiol. — 2009. — V. 135. — № 3–4. — P. 267–271.
11. *Yu X.J., Liang M.F., Zhang S.Y. et al.* Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China // New Engl. J. Med. — 2011. — V. 364. — № 16. — P. 1523–1532.

2.3.10.4.2.4. Лихорадка Иссык-Куль (*Львов Д.К.*)

Вирус Иссык-Куль (ISKV — Issyk-Kul virus) на основании молекулярно-генетического и филогенетического анализа отнесен к роду *Nairovirus* и формирует отдельную внешнюю ветвь этого рода, являясь наиболее дивергентным из известных найровирусов [1]. Впервые выделен на побережье оз. Иссык-Куль (Киргизия) в мае 1990 г. из пула внутренних органов (печень, селезёнка, мозг) летучих мышей *Noctalus noctula* (прототипный штамм LEIV-315K) [8, 10], позднее — в Таджикистане [4, 7] и Казахстане [9], в Закавказье [3]. В 1966 г. антигенно идентичный вирус Кетерах (N.I. Marchette и A. Rudnic) изолирован от облигатных паразитов летучих мышей (*Scotophilus temmencki*) — клещей *Argas pusillus*, собранных в 1960 г. в Малайзии [11]. Некоторые из рукокрылых Северной Евразии (рыжая вечерница, большой подковонос) частично мигрируют на зимовки в страны Южной и Юго-Восточной Азии и могут заносить адаптированные к ним вирусы и клещей.

Таблица 2.3.32

Изоляция вируса Иссык-Куль из природных источников

Источник изоляции		Место сбора
Летучие мыши	Рыжая вечерница (*Nyctalus noctula*)	Киргизия
	Остроухая ночница (*Myotis blythi*)	Киргизия
	Поздний кожан (*Vespertilio serotinus*)	Киргизия
	Двуцветный кожан (*V. murinus*)	Таджикистан
	Нетопырь-карлик (*V. pipistrellus*)	Таджикистан
	Большой подковонос (*Rhinolepus ferrumequinum*)	Таджикистан
	Scotophilus temmencki	Малайзия
Птицы	Черногрудый воробей (*Passer hispaniolensis*)	Киргизия
	Белая трясогузка (*Motacilla alba*)	Киргизия
	Серая трясогузка (*M. cinerea*)	Таджикистан
	Горихвостка (*Phoenicurus phoenicurus*)	Таджикистан
	Деревенская ласточка (*Hirundo rustica*)	Киргизия
	Вертишейка (*Jynx torquilla*)	Таджикистан
	Голубой зимородок (*Alcedo atthis*)	Киргизия
Иксодоидные клещи	*Argas vespertilionis*	Киргизия
		Таджикистан
	A. pusullus	Малайзия
	Ixodes vespertilionis	Киргизия
Комары	*Aedes caspius*	Киргизия
	Anopheles hyrcanus	Киргизия
Слепни	*Tabanus agrestis*	Казахстан

Есть основания для прогноза ареала вируса Иссык-Куль в пределах обширных территорий Азии, Австралии, Океании и Африки, где рас-

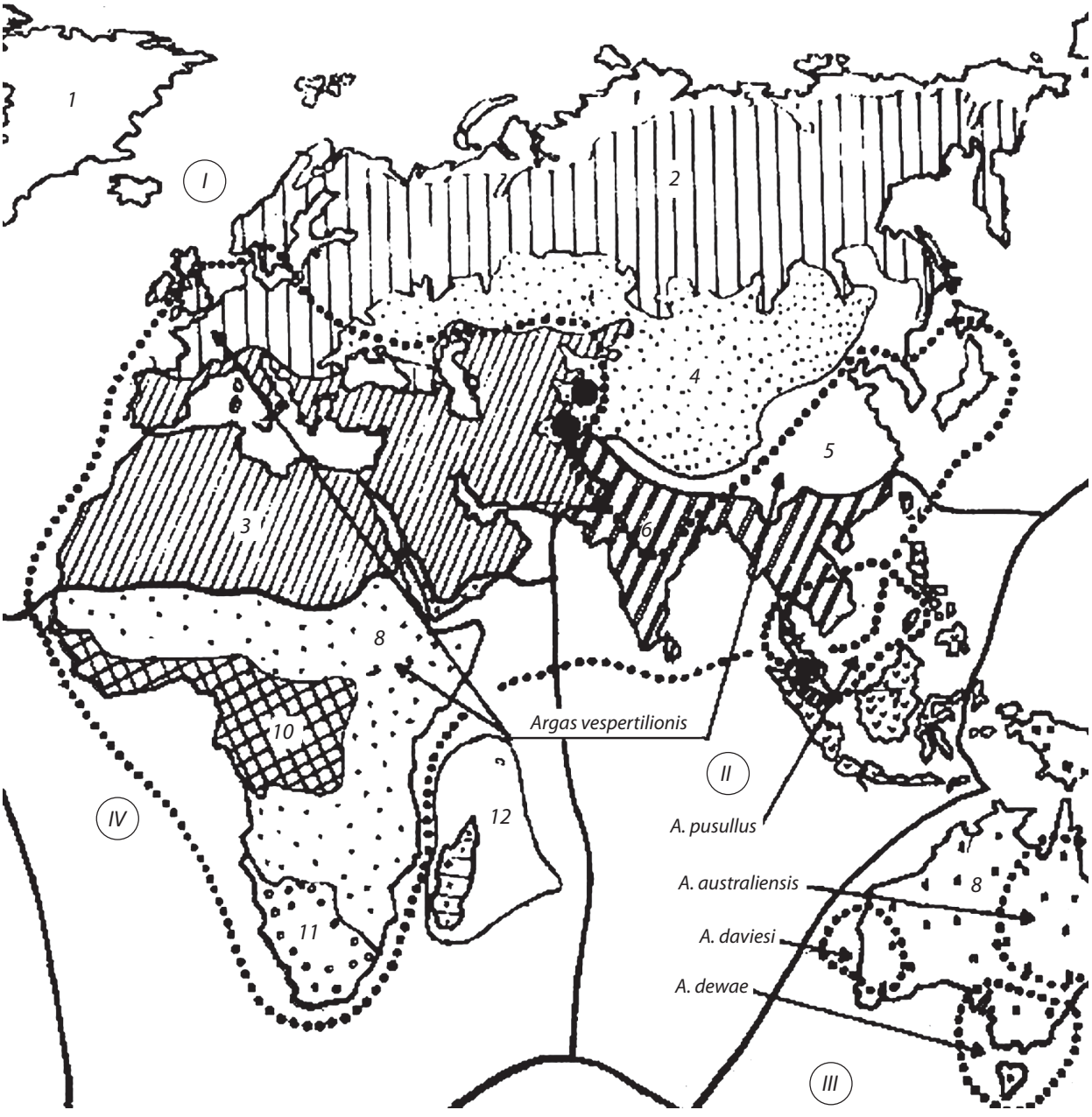


Рис. 2.3.33. Ареал основного резервуара вируса Иссык-Куль — клещей *Argas* (*Carios*) *vespertilionis*

пространены клещи комплекса *A. vespertilionis* (рис. 2.3.33). Данные по изоляции вируса из природных источников приведены в табл. 2.3.32. Основной природный резервуар вируса — рукокрылые (*Chiroptera*), преимущественно — сем. *Vespertionidae* и их паразиты — аргасовые клещи комплекса *Argas* (*Carios*) *vespertilionis* [2, 5, 6].

В Таджикистане описана как спорадическая заболеваемость, так и вспышки инфекции. В жилых помещениях в этих случаях обитали летучие мыши — нетопырь-карлик (*Vespertili o pipistrellus*), двуцветный кожан (*V. murinus*), на которых в массе паразитировали облигатные клещи *A. vespertilionis u Ixodes vespertilionis.*

Заражённость клещей достигает 32%. В циркуляции вирусов активное участие принимают и комары *Ae. caspius dorsalis*, *Ae. detritus*, *Culex pipiens*, *Anopheles pulcherrimus*, *An. algeriensis*, *An. hyrcanus*, от которых также выделен вирус [7]. Изоляция вируса от мигрирующих птиц и рукокрылых служит основанием для трансконтинентального заноса вируса [5]. При экспериментальном заражении вирус в летучих мышах сохраняется не менее 45 сут (срок наблюдения) [6]. Экспериментально показана возможность передачи вируса комарами [2].

Клиническая картина характеризуется внезапным началом, лихорадкой до 39–40 °С, резкой головной болью (94%), головокружением (50%), гиперемией зева (48%), кашлем (25%), миалгией, тошнотой (31%), сыпью, насморком, абдоминальной (14%), ретроорбитальной болью, слезотечением, фотофобией (11%), у некоторых больных — рвота. Средняя продолжительность острой фазы 8 сут, период реконвалесценции со слабостью и выраженной астенией 1,0–1,5 мес. Исход благоприятный. Заболеваемость начинается в марте, нарастает в июне, пик — в июле, снижение с августа по октябрь. Заражение, вероятно, происходит респираторным (посещение помещений с дневками летучих мышей), алиментарным (через загрязнённые фекалиями и мочой летучих мышей продукты) и трансмиссивным (через укусы клещей и комаров) путём [8, 9].

Популяционный иммунитет у населения Киргизии выявлен в 0–1,5% случаев (Чуйская долина), в Таджикистане — от 2,7% (в среднем) до 7,8% (на юге), в западной части Туркмении — до 9% (обнаружена заболеваемость) [7, 9].

Литература

1. *Альховский С.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. и др.* Филогенетический анализ и таксономия вируса Иссык-Куль (Issyk-Kul: ISKV) — прототипного вируса новой антигенной группы в составе рода Nairovirus (сем. Bunyaviridae // Вопр. вирусол. — 2013. — № 5 (в печати).
2. *Костюков М.А.* Изучение экологии вируса Иссык-Куль // В кн.: Арбовирусы / Ред. С.Я. Гайдамович. — М., 1981. — С. 78–82.
3. *Львов Д.К., Закарян В.А., Абелян К.Е.* Вирусы, экологически связанные с птицами и рукокрылыми в Закавказье // Итоги науки и техники. Серия «Вирусология» / Ред. Д.К. Львов. — М., 1992. — Т. 28. — Ч. II. — С. 99–100.
4. *Львов Д.К.* Арбовирусные инфекции в субтропиках и на юге умеренного пояса СССР // В кн.: Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я. Арбовирусы и арбовирусные инфекции. — М.: Медицина, 1989. — С. 235–249.
5. *Львов Д.К., Ильичёв В.Д.* Миграции птиц и перенос возбудителей инфекции. — М.: Наука, 1979. — 270 с.
6. *Пак Т.П.* Проблемы сохранения арбовирусов в межэпидемический период // В сб.: Экология вирусов / Ред. Д.К. Львов. — М., 1980. — Вып. 5. — С. 118–121.
7. *Пак Т.П., Львов Д.К., Костюков М.А. и др.* Итоги поиска арбовирусов в Таджикистане // В сб.: Экология вирусов Казахстана и Средней Азии. — Алма-Ата, 1980. — С. 7–10.
8. *Lvov D.K.* Issyk-Kul // In: International Catalogue of Arboviruses Including Certain Other Virus of Vertebrates / Ed. N. Karabatsos. — 3rd ed. — San Antonio, Texas: Amer. Soc. Trop. Med. Hyg., 1985. — P. 491–492.
9. *Lvov D.K.* Issyk-Kul virus disease // In: The arboviruses: epidemiology and ecology / Ed. T.P. Monath. — Boca Raton: CRC Press, 1988. — Chap. 27. — P. 53–62.
10. *Lvov D.K., Karas F.R., Timofeev E.M. et al.* «Issyk-Kul» virus, a new arbovirus isolated from bats and Argas (Carios) vespertilionis (Latr., 1802) in the Kirghiz S.S.R. Brief report // Arch. Gesamte Virusforsch. — 1973. — V. 42. — № 2. — P. 207–209.
11. *Marchatte N.J., Rudnick A., Lvov D.K.* Keterah // In: International Catalogue of Arboviruses Including Certain Other Viruses of Vertebrates / Ed. N. Karabatsos. — 3rd ed. — San Antonio, Texas: Amer. Soc. Trop. Med. Hyg., 1985. — P. 561–562.

2.3.10.4.2.5. Лихорадка Тамды

(*Львов Д.К.*)

Негруппированный буньявирус Тамды (TDYV — Tamdy virus) сем. *Bunyaviridae* впервые выделен Д.К. Львовым и соавт. в 1971 г. в Узбекистане в окрестностях г. Тамдыбулак в Бухарской обл. (10 штаммов; прототипный штамм LEIV-1308Uz) [9, 10] от клещей *Hyalomma asiaticum asiaticum*, а затем от *H. marginatum* (два штамма) [5]. В 1973 г. вирус обнаружен в Киргизии в Ошской обл. от больного с общелихорадочным синдромом, от клещей преимущественно *H. asiaticum*, а также *Rhipicephalus turanicus*, *Haemaphysalis punctata*, *Haem. concinna*, а в Чуйской долине — от птиц (шесть штаммов),

степного хоря (*Mustela eversmanni*), летучей мыши [1, 2]. В Туркменистане вирус изолирован от *H. asiaticum* (5 штаммов) [6, 7], в Закавказье (Армения, Азербайджан) от клещей *H. marginatum* [6, 8]. В общей сложности было получено 37 штаммов, из них 78% — от клещей, 62% — от *H. asiaticum*, по 8% — от *H. marginatum* и *Rh. turanicus*, 16% — от птиц, по 3% — от степного хоря и человека [3, 5].

Циркуляция вируса приурочена к пустынным и полупустынным ландшафтам (табл. 2.3.33) [3]. Заражённость основного переносчика *H. as. asiaticum* достигает 1:500, а местами и более. Вирус выделен из личинок, полученных от кладок яиц собранных в природе самок, что говорит о трансовариальной передаче вируса клещами. Клещи *H. as. asiaticum* — самый ксерофильный вид иксодовых клещей, населяющий пустынные и полупустынные ландшафты, и наиболее массовый представитель рода *Hyalomma*; в песчаной пустыне встречается даже на слабозакреплённых песках. Связь с этим видом обусловливает распространение вируса Тамды в Центральных Кызылкумах и в Каракумах, где вирус выделен от клещей, собранных у северной и южной границ песков — в Приаральских Каракумах и в Муюнкуме. Вирус Тамды — пока единственно известный арбовирус, изолированный в центральных частях пустынных песчаных массивов.

В качестве прокормителей личинок, нимф и имаго *H. as. asiaticum* известен широкий круг позвоночных животных, включающий грызунов, насекомоядных, мелких хищников, домашних и диких копытных, птиц и рептилий. Большая песчанка (*Rombomis opimus*) в местах её распространения является одним из основных прокормителей преимагинальных стадий *H. as. asiaticum*; весной основная масса голодных перелинявших клещей нападает на людей, оказавшихся вблизи колоний большой песчанки. В качестве прокормителей имаги-

Таблица 2.3.33

Изоляция вируса Тамды из природных источников

Источник выделения вируса		Число выделенных штаммов						Всего
		Узбекистан	Киргизия	Туркмения	Казахстан	Армения	Азербайджан	
Клещи	*Hyalomma as. asiaticum*	9	10	6	8	н.д.	н.д.	33
	Hyalomma as. caucasicum	н.д.*	н.д.	н.д.	н.д.	1	4	5
	Hyalomma as.marginatum	2	1	1	н.д.	н.д.	2	6
	Hyalomma as.anatolicum	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	6	6
	Rhipicephalus turanicus	н.д.	3	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	3
	Haemaphisalis concinna	н.д.	1	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	1
Млекопитающие	Человек	н.д.	1	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	1
	Степной хорек (*Mustella eversmanni*)	н.д.	1	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	1
Птицы	Белая трясогузка (*Motacilla alba*)	н.д.	1	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	1
	Удод (*Upupa epops*)	н.д.	1	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	1
	Сизоворонка (*Coracias garrulous*)	н.д.	1	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	1
	Скворец (*Sturnus vulgaris*)	н.д.	1	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
	Чернолобый сорокопут (*Lanius minor*)	н.д.	1	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	1
Всего		11	22	7	8	1	12	61

* н.д. — нет данных.

нальной фазы метаморфоза основное значение имеют верблюды, а также овцы и козы [4, 6]. Есть все основания предполагать существование популяций вируса Тамды в пределах ареала трёх подвидов *H. asiaticum*. Гипотеза о распространении видов рода *Hyalomma*, имеющих центральноазиатское происхождение, торговыми караванами, возможно, найдёт подтверждение при дальнейших исследованиях в пределах ареалов *H. as. asiaticum*, *H. as. caucasicum* и *H. as. kozlovi*. Это уже доказано для первого подвида в Центральной Азии, для второго — в Закавказье (см. табл. 2.3.33), а третий подвид, ареал которого находится в западных провинциях Китая, нуждается в вирусологическом исследовании.

Клещи *H. as. asiaticum* редко нападают на людей, поэтому эпидемические вспышки заболевания не возникают. Но при хозяйственном освоении пустынных районов, скоплении людей, например при военных действиях, нельзя не учитывать существования природных очагов вируса Тамды. Опасны для человека и моменты контакта со скотом, вернувшимся с сезонных отгонных пастбищ, к примеру во время стрижки овец и верблюдов.

Клиническая картина заболевания, насколько об этом можно судить по спорадическим случаям, ограничивается общелихорадочным синдромом с температурой до 39 °С, сильными головными болями, артралгией, слабостью, с благоприятным исходом. Профилактические противоклещевые обработки скота и соблюдение индивидуальных зоотехнических и ветеринарных правил ухода за животными и контроля за состоянием их здоровья [3, 5, 6] в значительной степени могут предотвратить заражение.

Литература

1. *Варгина С.Г., Брейнингер И.Г., Герштейн В.И.* Динамика циркуляции арбовирусов в Киргизии // В сб.: Итоги науки и техники. Серия «Вирусология». Арбовирусы и арбовирусные инфекции / Ред. Д.К. Львов. — М., 1992. — Т. 27. — Ч. 1. — С. 38–45.
2. *Карась Ф.Р., Варгина С.Г., Стеблянко Е. и др.* К экологии вируса Тамды в Киргизии // Экология вирусов. — Баку, 1976. — С. 87–88.
3. *Львов Д.К., Сидорова Г.А.* Лихорадка Тамды // В кн.: Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я. Арбовирусы и арбовирусные инфекции. — М.: Медицина, 1989. — С. 246–249.
4. *Мелиев А., Кадыров А.И., Шермухамедова Д.А. и др.* Экология вируса Тамды в Узбекистане // В сб.: Итоги науки и техники. Серия «Вирусология». Арбовирусы и арбовирусные инфекции / Ред. Д.К. Львов. — М., 1991. — Т. 24. — С. 21.
5. *Сидорова Г.А.* К вопросу о связи некоторых арбовирусов с переносчиками // В сб.: Экология вирусов / Ред. Д.К. Львов. — М., 1982. — Вып. 5. — С. 108–114.
6. *Сидорова Г.А., Андреев В.П.* Некоторые черты экологии новых арбовирусов, выделенных в Узбекистане и Туркмении (обзор) // В сб.: Экология вирусов / Ред. Д.К. Львов. — М., 1980. — С. 108–114.
7. *Скворцова Т.М., Громашевский В.Л., Сидорова Г.А. и др.* Результаты вирусологического обследования членистоногих переносчиков на территории Туркмении // В сб.: Экология вирусов / Ред. Д.К. Львов. — М., 1982. — Вып. 5. — С. 139–144.
8. *Шахназарян С.А., Оганесян А.С., Манукян Д.В. и др.* Выделение арбовирусов в Армянской ССР // В сб.: Итоги науки и техники. Серия «Вирусология». Арбовирусы и арбовирусные инфекции / Ред. Д.К. Львов. — М., 1991. — Т. 24. — С. 22.
9. *Lvov D.K.* Tamdy // In: International Catalogue of Arboviruses Including Certain Other Virus of Vertebrates / Ed. N. Karabatsos. — 3rd ed. — San Antonio, Texas: Amer. Soc. Trop. Med. Hyg., 1985. — P. 979–980.
10. *Lvov D.K., Sidorova G.A., Gromashevsky V.L. et al.* Virus «Tamdy» — a new arbovirus, isolated in the Uzbee S.S.R. and Turkmen S.S.R. from ticks Hyalomma asiaticum asiaticum Schulee et Schlottke, 1929, and Hyalomma plumbeum plumbeum Panzer, 1796 // Arch. Virol. — 1976. — V. 51. — № 1–2. — P. 15–21.

2.3.10.4.3. Пикорнавирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.3.4)

2.3.10.4.3.1. Лихорадка долины Сырдарьи (*Львов Д.К.*)

Вирус лихорадки долины Сырдарьи (SDVFV — Syr-Darya Valley fever virus), относящийся к роду *Cardiovirus*, группе энцефаломиокардита, выделен в июле 1973 г. С.К. Каримовым и соавт. в Сырдарьинском р-не Кзыл-Ординской обл. (Казахстан) из крови лихорадящего больного. Вирус также изолирован от клещей *Hyalomma asiaticum asiaticum и Dermacentor daghestanicus*, собранных в пойме р. Сырдарьи, где заражён-

ность клещей достигала 0,5%. Иммунная прослойка среди домашних животных в пойменных ландшафтах рек Сырдарьи, Или, Эмбы, Таласа достигает 11–16%, тогда как в степной и горной зонах обнаружены лишь единичные находки АТ. Эти данные свидетельствуют о приуроченности природных очагов к пойменным биоценозам пустынной ландшафтной зоны, где доминируют клещи *H. as. asiaticum* и *D. daghestanicus* [1, 2, 5, 6].

Антигенно родственный вирус Сихотэ-Алинь (SAV — Sikhote-Alin virus) выделен от клещей *Ixodes persulcatus* (прототипный штамм LEIV113-р), собранных с дикого кабана (*Sus scrofa*) в предгорьях хр. Сихотэ-Алинь (Приморский край). В Туркмении вирус изолирован из клещей *Ornithodoros coniceps*, собранных в 1973 г. в гнездовье чаек на островах зал. Кара-Богаз-Гол [3, 4]. Какие-либо данные о связи этого вируса с заболеваниями людей пока отсутствуют [8].

При экспериментальном заражении SDVFV вызывает заболевания (энцефалит, гепатит) у белых мышей и сирийских хомяков. При подкожном заражении зелёных мартышек возникало лёгкое заболевание, но при патологоанатомическом исследовании отмечались явления менингоэнцефалита с преимущественным вовлечением в процесс подкорковых структур головного мозга, мозжечка, мелкоочаговой пневмонии, гепатита и «инфекционной» селезёнки.

На эндемичной территории Казахстана иммунная прослойка среди населения достигает до 15%. Все заболевшие в анамнезе указывают на присасывание клещей за 5–7 сут до начала болезни. Начало заболевания внезапное, с лихорадкой, температурой до 40 °С, обильной полиморфной розеолёзно-петехиальной сыпью на 3–4-е сутки болезни (с локализацей главным образом на конечностях, груди, животе), ознобом, слабостью, головной болью и благоприятным исходом. Длительность заболевания около 10–14 сут. Подобная лихорадка неоднократно регистрировалась в эндемичном районе без лабораторного подтверждения. АТ к вирусу выявлены при обследовании 1288 чел. в 6 районах пустынной зоны в 2,4%, в 2 районах степной зоны (427 чел.) — в 0,54%, в 2 районах горной зоны (537 чел.) — 0%.

Литература

1. *Каримов С.К., Львов Д.К., Кирющенко Т.В. и др.* Выделение негруппированного вируса от иксодовых клещей в южных областях Казахстана // В сб.: Экология вирусов. — Баку, 1976. — С. 88–90.
2. *Львов Д.К.* Лихорадка долины Сырдарьи // В кн.: Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я. Арбовирусы и арбовирусные инфекции. — М.: Медицина, 1989. — С. 246–249.
3. *Львов Д.К., Ильичёв В.Д.* Миграции птиц и перенос возбудителей инфекции. — М.: Наука, 1979. — С. 270.
4. *Сидорова Г.А., Андреев В.П.* Некоторые черты экологии новых арбовирусов, выделенных в Узбекистане и Туркмении (обзор) // В сб.: Экология вирусов / Ред. Д.К. Львов. — М., 1980. С. 108–111.
5. *Karimov S.K., Lvov D.K., Kiryushchenko T.V.* Syr-Darya Valley fever, a new virus disease in Kazakhstan // Arch. Virol. — 1991. — Suppl. 1. — P. 345–348.
6. *Lvov D. K.* Natural foci of Arboviruses in the USSR // Sov. Med. Rev. Virol. — 1987. — V. 1. — P. 153–196.
7. *Lvov D.K., Avershin A.D., Andreev V.P. et al.* Surveillance for arboviruses in the Commonwelth of Independent States: relationships between ecological zones and virus distribution // Arch. Virol. — 1991. — Suppl. 1. — P. 259–262.
8. *Lvov D.K., Leonova G.N., Gromashevsky V.L. et al.* Sikhote-Alin virus, a new member of the Cardiovirus group (Picornaviridae) isolated from Ixodes persulcatus ticks in Primorie Region // Acta Virol. — 1978. — V. 22. — № 6. — P. 458–463.

2.3.10.4.4. Ортомиксовирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.9)

2.3.10.4.4.1. Тоготовирусные энцефалиты (*Львов Д.Н., Львов С.С.*)

Род *Thogotovirus* сем. *Orthomyxoviridae* включает вирусы Старого Света: Тогото (THOV — Thogoto virus), Дхори (DHOV — Dhori virus) и Баткен (BKNV — Batken virus) [16]. На промежуточном этапе классификации род *Thogotovirus* был назван *Orthoacarivirus*, чтобы подчеркнуть экологическую связь с клещами [17]. Все вирусы рода имеют сходную экологию, основанную на тесных связях с иксодовыми клещами и их основными прокормителями — сельскохозяйственными животными.

К роду примыкает вирус Арагуари (ARGV — Araguary), выделенный в бразильском штате Амапа в 1969 г. от опоссума (*Philander opossum*). Антитела к ARGV в бассейне р. Амазонка, помимо опоссумов, широко распространены у марсупиалов (*Didelphis marsupialis*), людей — индейцев туканос (2,3%) и других местных племён (2,5%), среди проживающих в регионе неиндейцев (0,05%).

Вирус Тогото, впервые выделен D.A. Haig в 1960 г. из пула клещей *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *decoloratus u Rhipicephalus evertsii*, собранных со скота в лесу Тогото в окрестностях г. Найроби (Кения). Позднее вирус Тогото был изолирован от людей, коров, верблюдов и клещей в Нигерии, Эфиопии, Кении, Камеруне, ЦАР, Уганде, Египте, Иране, Италии, Португалии [12]. Штаммы из Индии, Египта, Португалии несколько отличаются от остальных штаммов. По данным серологического обследования АТ к вирусу обнаружены у коров, овец, ослов, верблюдов, буйволов, крыс. К заражению вирусом чувствительны птицы водного комплекса. Вирус патогенен для человека, вызывая лихорадочные заболевания, которые в ряде случаев осложняются энцефалитом. Известны случаи лабораторного заражения. Между вирусами Тогото и Дхори различие по данным секвенирования выявлено в 37% и 31% по NP и белку оболочки. У спорадически выявляемых больных отмечен неврит глазного нерва, двусторонняя папиллоэдема, головная боль, лихорадка, анорексия, дисфагия, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, синдром менингоэнцефалита. Описан летальный исход [17].

Вирус Дхори впервые выделен C.R. Anderson и соавт. в 1961 г. от собранных с верблюдов клещей *Hyalomma dromedarii* в индийском штате Гуджарат. Последние исследования показали, что выделенные впервые от клещей и комаров вирусы Баткен [15] и Дхори можно рассматривать как подтипы одного вируса — Дхори [11]. Гомология между вирусами Баткен и Дхори — 90% по оболочечному белку и идентичность по NP.

Тесная экологическая связь вируса Дхори с клещами рода *Hyalomma*, в частности *Hyalomma marginatum*, определяет выявленный потенциальный ареал, практически совпадающий с ареалом вируса ККГЛ (см. рис. 2.3.32). Вирус выделен в Индии [10], Египте [12], южной части Португалии [12]. В бывшем СССР сообщалось об изоляции вируса (Баткен) в Киргизии [4], Армении [14], Астраханской обл. (Дхори) [8, 12, 14], Азербайджане [14, 15]. Вирус Дхори выделен от клещей *H. dromedarii* в Индии и Египте [14, 15]; *H. marginatum* — в Португалии [8] и Азербайджане, в Астраханской обл. [1, 2, 6, 8]; *Ornithodorus lahorensis* — в Азербайджане; *Dermacentor marginatus* — в Армении; от комаров *Anopheles hyrcanus* — в Астраханской обл. [8]; из смешанного пула комаров (Баткен) *Aedes caspius* и *Culex hortensis* — в Киргизии [4].

При серологическом исследовании вируснейтрализующие АТ к вирусу Дхори обнаружены в штатах Гуджарат и Заурастра у 100% верблюдов, 19% лошадей, 2% коз и не выявлены у КРС, овец, собак и свиней. АТ отсутствовали при обследовании домашних животных в штате Кашмир [10, 17]. При серологическом исследовании в Киргизии АТ к вирусу Баткен были найдены у людей (0,3%), овец (1%), КРС (1,3%) [4]. Данные о природном резервуаре всех трех вирусов рода *Thogotovirus* среди диких позвоночных до сих пор отсутствовали до выделения в Астраханской обл. вируса от зайца-русака (*Lepus europaeus*) [6]. Сенсационная изоляция вируса Дхори из внутренних органов молодого баклана сделана в 1-й декаде июля 2006 г. на о. Жемчужный, расположенном в северо-западной части Каспийского моря (45°00′ с.ш., 48°18′ з.д.) примерно в 100 км к югу от нижнего пояса дельты Волги. Стабильные условия обитания и незатопляемость возвышенных участков при подъёмах уровня воды, отсутствие человеческого влияния обусловливают возможность многолетнего существования гнездовий нескольких видов чайковых птиц. В последние годы к чайкам присоединились большие бакланы (*Phalacrocorax carbo*), по численности немногим уступающие чайкам.

Привлекательность для кормежки и гнездования, а также небольшие размеры острова (3,5 км в длину, 300 м в ширину, площадь 25 га) определяют здесь высокую плотность птиц око-

ловодного комплекса. Остров возник в 1933 г., когда уровень Каспийского моря начал снижаться и вскоре стал местом обитания крупной колонии чайковых (*Laridae*) [3]. Со снижением уровня моря происходило увеличение площади острова — до 1977 г. [5]. По мере повышения с 1978 г. уровня моря численность колонии достигла к 2003 г. более 100 тыс. особей, в том числе более 20 тыс. бакланов. Последние массово не гнездятся на острове, используя его прибрежные воды для кормежки в связи с прессингом со стороны человека и истощением рыбных запасов в Северном Прикаспии в результате интродукции гребневика (*Mnemiopsis leidyi*), уничтожающего кормовую базу молоди рыб — планктон [7]. Следует отметить отсутствие на острове пресной воды и, следовательно, комаров. Занос вируса на остров возможен за счёт сезонных миграций черноголового хохотуна (*Larus ichthyaetus*) и чеграв (*Hydroprogne caspia*), связывающие их во время миграций, по данным Всероссийского центра кольцевания птиц, со всем Прикаспийским регионом, югом России, Средней и Центральной Азией через кровососание на них заражённых вирусом комаров во время кочёвок в дельту Волги. Вируснейтрализующие АТ к вирусу Дхори в крови бакланов найдены в 10%, у серебристых чаек — в 16,7% случаев [9].

У птицы, от которой выделен штамм вируса Дхори, наблюдались клинические признаки заболевания: дыхательная недостаточность, неспособность к полёту, потеря координации [9]. Известны данные о чувствительности птиц водно-околоводного комплекса к заражению тоготовирусами [13]. Стойкий очаг арбовируса при отсутствии кровососущих переносчиков (комаров, иксодовых и аргасовых клещей) определяет уникальность экологической ситуации на о. Жемчужный. Это даёт основание для предположений об иных механизмах передачи вируса — через заражённый планктон, аэрозольным путём. В пользу этих предположений говорит и наличие на острове циркуляции вирусов гриппа А и парамиксовируса [9].

Для вируса Тогото показана способность вызывать тяжёлое заболевание с явлениями энцефалита и летальным исходом [17].

Вирус Дхори послужил причиной лабораторного (по-видимому, аэрогенного) заражения 5 из 10 работавших сотрудников. У больных наблюдались симптомы поражения ЦНС [1].

Литература

1. *Бутенко А.М., Лещинская Е.В., Семашко И.В. и др.* Вирус Дхори — возбудитель заболевания человека, пять случаев лабораторной инфекции // Вопр. вирусол. — 1987. — № 6. — С. 724–729.
2. *Бутенко А.М., Чумаков М.П.* Выделение нового для СССР арбовируса «Астра» из клещей H. plumbeum и комаров An. hyrcanus в Астраханской области // Вопр. мед. вирусол. — 1971. — Ч. 2. — С. 11–112.
3. *Гаврилов Н.Н.* Состояние гнездовых колоний веслоногих и голенастых птиц в дельте Волги и на Северном Каспии в 1975–2003 гг. (период подъёма уровня Каспия) // В кн.: Долговременный мониторинг и сохранение колониальных водных птиц Северного Каспия в связи с многолетними колебаниями уровня Каспийского моря. — Астрахань: Волга, 2005. — С. 214–268.
4. *Карась Ф.З.* Арбовирусы Киргизии // В сб.: Арбовирусы. — М., 1978. — Вып. 3. — С. 40–44.
5. *Кривоносов Г.А.* Прибрежные мелководья Северного и Северо-Восточного Каспия как местообитания водоплавающих и околоводных птиц // В кн.: Природная среда и птицы побережий Каспийского моря и прилежащих низменностей. — Баку, 1979. — С. 101–103.
6. *Львов Д.Н., Джаркенов А.Ф., Аристова В.А. и др.* Изоляция вирусов Дхори (Orthomyxoviridae, Thogotovirus) и Крымской-Конго геморрагической лихорадки (Bunyaviridae, Nairovirus) от зайца (Lepus europaeus) и собранных с него клещей Hyalomma marginatus в средней зоне дельты Волги, Астраханская область, 2001 г. // Вопр. вирусол. — 2002. — № 4. — С. 32–36.
7. *Сапожников В.В.* Современное состояние экосистемы Каспийского моря и сценарий дальнейшего развития событий // Научн. бюл. Касп. плавуч. ун-та (КаспНИРХ). — 2000. — № 1. — С. 64–71.
8. *Смирнова С.Я., Скворцова Т.М., Седова А.Г. и др.* О вновь выделенных штаммах вируса Баткен // Вопр. вирусол. — 1988. — № 3. — С. 360–362.
9. *Яшкулов К.Б., Щелканов М.Ю., Львов С.С. и др.* Изоляция вирусов гриппа А (Orthomyxoviridae, Influenza A virus), Дхори (Orthomyxoviridae, Thogotovirus) и болезни Ньюкасла (Paramyxoviridae, Avulavirus) на о. Малый Жемчужный в северо-западной части акватории Каспийского моря // Вопр. вирусол. — 2008. — Т. 53. — № 3. — С. 34–38.

10. *Anderson C.R.* Recent advances in arthropod-borne virus research in India // Bull. Inst. Sci. India. — 1963. — V. 24. — P. 205–216.
11. *Frese M., Weeber M., Weeber F. et al.* MX1 sencitivity of Batken viruses — an Orthomyxovirus // J. Gen. Virol. — 1997. — V. 78. — P. 2453–2458.
12. *Jupp P.G.* Arboviral zoonoses in Africa // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds.: G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 262–273.
13. *Kawaoka Y., Cox N.J., Haller O. et al.* Family Orthomyxoviridae // In: Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / Eds. C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff et al. — Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2005. — P. 681–693.
14. *Lvov D.K.* Arboviral zoonoses on Northern Eurasia (Easter Europe and the Commonwealth of Independent States // In: Handbook of zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steel. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 237–260.
15. *Lvov D.K., Karas F.R., Tsyrkin G.M. et al.* Batken virus, a new arbovirus isolated from ticks and mosquitoes in Kirghis SSR // Arch. Ges. Virusforschung. — 1974. — Bd. 44 — S. 70–73.
16. *McCauley F.W., Hongo S., Kaverin N.V. et al.* Family Orthomyxoviridae // In: Virus Taxonomy. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / Eds. A.M.Q. King, M.Y. Adams, E.D. Carsdens, E.Y. Lefirowitz — London: Elsevier Acad. Press, 2012. — P. 749–761.
17. *Moor D.L., Causey O.R., Carey D.E. et al.* Arthropod-borne viral infections of man in Nigeria, 1964–1970 // Ann. Trop. Med. Parasitol. — 1975. — V. 69. — № 1. — P. 49–64.
18. *Nuttall P.F., Morse M.A., Jones L.D. et al.* Orthoacariviruses // In: Molecular evolution of viruses / Eds. A.J. Gibbs, C.H. Calisher. — Cambridge, 1995. — P. 416–425.
19. *Williams R.E., Hoogstraal H., Casals J. et al.* Isolation on Wanowrie, Thogoto, and Dhori viruses from Hyalomma ticks infecting camels in Egypt // J. Med. Entomol. — 1973. — V. 10. — P. 143–146.

2.3.10.4.4.2. Лихорадка Кваранфил (*Львов Д.К.*)

Вирус Кваранфил (QRFV — Quaranfil virus) включён в сем. *Orthomyxoviridae* [3]. Этот вирус был впервые выделен R.M. Taylor в Египте в 1966 г. из аргасовых клещей *Argas* (*Persicargas*) *arboreus*, собранных в гнёздах цапель. Два штамма вируса изолированы от лихорадящих детей (один из них из деревни Кваранфил, по имени которой назван вирус), покусанных клещами. У детей, проживающих в районе колоний цапель, обнаружены АТ к вирусу. Вирус также выделен из клещей того же вида в ЮАР и Нигерии [1, 2]. Другой потенциальный переносчик — клещи *Argas persicus*. Оба вида способны передавать вирус трансовариально.

Литература

1. *Jupp P.G., McIntosh B.M.* Identity of Argasid ticks yielding isolations of Chenuda, Quranfil and Nyamanini viruses in South Africa // J. Entomol. Soc. South. Afr. — 1986. — V. 49. — P. 392–395.
2. *Kemp G.E., Lee V.H., Moore D.L.* Isolation of Nyamanini and Quranfil viruses from Argas (Persicargas) arbovirus ticks in Nigeria // J. Med. Entomol. — 1975. — V. 12. — № 5. — P. 535–537.
3. *Presti R.M., Zhao G., Beatty W.L. et al.* Quaranfil, Johnston Atoll, and Lake Chad viruses are novel members of the family Orthomyxoviridae // J. Virol. — 2009. — V. 83. — № 22. — P. 11599–11606.
4. *Taylor R.M., Hurlbut H.S., Work T.H. et al.* Arboviruses isolated from Argas ticks in Egypt: Quaranfil, Chenuda, and Nyamanini // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1966. — V. 15. — № 1. — P. 76–86.

2.3.10.4.5. Реовирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.11)

2.3.10.4.5.1. Колорадские клещевые лихорадки (*Львов Д.К.*)

Этиологическим агентом заболевания является вирус (CTFV — Colorado tick fever virus) из рода *Coltivirus* сем. *Reoviridae*. Вирус изолирован L. Florio и соавт. в 1946 г. от больного человека со средней тяжести инфекцией [3]. Заболевание выявлено в районе Скалистых гор в США и Канаде [5]. Вирус изолирован от клещей *Dermacentor andersoni*, зайцев *Lepus californicus*, чернохвостых кроликов в Северной Калифорнии. Серотип вируса Сальмон-Ривер (SRV — Salmon River) выявлен от лихорадящего больного в штате Айдахо [1]. Помимо основного переносчика *D. andesroni* вирус может передаваться и другими видами иксодовых клещей — *D. ocidentalis*, *D. Albopictus*, *D. arumapertus*, *Haemaphysalis leporispalustris*, *Otobius lagophilus*, *Ixodex sculptus*, *I. spinipalpus* [4]. Среди позвоночных в циркуляцию вируса включаются еноты, лесные мыши и другие грызуны, олени, лоси, койоты.

Начало внезапное, с лихорадкой и ознобом, ретроорбитальной, желудочной болью, светобоязнью, миалгией, общим недомоганием. В ряде случаев возникает двух- и трёхволновое течение. Продолжительность 5–10 сут. Изредка, особенно у детей, возникают тяжёлые формы с вовлечением ЦНС, геморрагическим синдромом, миокардитом, орхитом. Осложнения наблюдаются у 7% больных. Госпитализируют около 20% больных. Установлена передача возбудителя от матери плоду во время беременности.

У 65% больных наблюдается лейкопения, тромбоцитопения. У больных с признаками менингита, энцефалита характерна лимфоцитарная инфильтрация в СМЖ, из которой можно выделить вирус. Дифференциальный диагноз проводится с пятнистой лихорадкой Скалистых гор, туляремией, болезнью Лайма. В случае менингита и энцефалита необходимо дифференцировать с ЭВИ, ЗЭЛ и энцефалитом Сент-Луис. Вирус может находиться в эритроцитах до 4 мес. Известны случаи заражения при переливании крови.

Для лабораторной диагностики применяют ОТ-ПЦР, выявляющую вирусную РНК с 3-х суток после заражения. Используется также РН (с 14–21-х суток от начала заболевания), МФА в заражённых клеточных линиях ВНК-21, Vero, ИФА — для индикации специфических IgM (5–45-е сутки) и IgG (с 30–40-х суток) от начала заболевания.

Колтивирус Ияч (EYAV — Eyach virus), изолированный в 1976 г. от иксодовых клещей *I. ricinus* и *I. ventalloi* во Франции и в 2003 г. в Германии, ассоциирован с лихорадочными заболеваниями и неврологической симптоматикой [2]. Вирус генетически близок к CTFV. У европейских кроликов *Oryctolagus cunniculus*, мышей, коз, овец и оленей найдены антитела в 1,35%.

Литература

1. *Attoui H., Jaafar F.M., de Micco Ph.* Coltiviruses and Seadornaviruses in North America, Europe, and Asia // Emerg Infect Dis. — 2005. — V. 11. — № 11. — P. 1673–1679.
2. *Chastel C., Main A.J., Couatarmanach A. et al.* Isolation of Eyach virus (Reoviridae, Colorado tick fever group) from Ixodes ricinus and I. ventalloi ticks in France // Arch Virol. — 1984. — V. 82. — № 3–4. — P. 161–171.
3. *Florio L., Stewart M.O., Mugrage E.R.* The etiology of Colorado tick fever // J. Exp. Med. — 1946. — V. 83. — P. 1–10.
4. *Florio L., Miller M.S., Mugrage E.R.* Colorado tick fever: isolation of the virus from Dermacentar andersoni in nature and laboratory study of the transmission of the virus in the tick // J. Immunol. — 1950. — V. 64. — № 4. — P. 257–263.
5. *Lane R.S., Emmons R.W., Devlin V. et al.* Survey for evidence of Colorado tick fever virus outside of the known endemic area in California // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1982. — V. 31. — № 4. — P. 837–843.

2.3.11. Вирусные зоонозные инфекции без трансмиссивной передачи

2.3.11.1. Вирусные инфекции, связанные с заражением от грызунов (*Львов Д.К.*)

Раздел включает инфекции, заражение при которых происходит обычно респираторным путём при вдыхании продуктов жизнедеятельности грызунов, а также в результате контакта с кровью заражённых людей в домашних или больничных условиях. Характерны хронические формы болезни. У грызунов персистенция вирусов продолжается пожизненно и передаётся потомству. Заболевания вызываются вирусами рода *Arenavirus* сем. *Arenaviridae* (см. пар. 1.2.2.5.1) (аргентинская, боливийская, венесуэльская, Ласса, Луйо геморрагические лихорадки, ЛХМ) и рода *Hantavirus* сем. *Bunyaviridae* (см. пар. 1.2.2.5.4) (ГЛПС, хантавирусный кардиопульмонарный синдром).

2.3.11.1.1. Аренавирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.5.1)

2.3.11.1.1.1. Лимфоцитарный хориоменингит (*Львов Д.К.*)

Вирус лимфоцитарного хориоменингита — ЛХМ (LCMV — Lymphocytic choriomeningitis virus) относится к сем. *Arenaviridae* роду *Arena-*

virus, включающему 9 вирусов Старого Света и 19 вирусов Нового Света. Описаны несколько генетических линий, общий предшественник которых, вероятно, сформировался 1–5 тыс. лет назад [1]. Вирус ЛХМ был впервые выделен Lillie и Armstrong в 1933 г. в США из СМЖ больного с подозрением на энцефалит Сент-Луис. Позднее, в 1935 г., Rivers и Scott изолировали вирус ЛХМ от больного асептическим менингитом, а также от лабораторных мышей. Вирус ЛХМ имеет глобальное распространение.

Заболевание у людей может протекать в виде острого асептического менингита или с гриппоподобным синдромом. Заражение происходит контактным и аэрозольным путём от домашних мышей (*Mus musculus*). Описаны новые варианты вируса, вызывающие заражение у людей от мышей [1, 3], а также от содержащихся в неволе сирийских хомяков (*Mesocricetus auratus*), у которых персистирующая инфекция продолжается на протяжении жизни животного и передаётся потомству при рождении. В США около 8% небактериального менингита у людей связаны с вирусом ЛХМ.

По серологическим данным инфицировано 10–15% населения, у которых возникает субклиническое или легкопротекающее заболевание. Заражение происходит при вдыхании продуктов жизнедеятельности инфицированных грызунов, нередко внутрилабораторное заражение. Вирус может проходить через плаценту и заражать плод. При конгенитальной инфекции характерно 35% летальных исходов, выжившие же пациенты (63%) имеют неврологические последствия (гидроцефалия, хориоретинопатия, макроцефалопатия, микроцефалопатия) [2, 4]. Клинический спектр включает инаппарантные, субклинические, гриппоподобные формы, менингит, менингоэнцефалит. Инкубационный период от 1–2 нед. и более. Описано 2–3-волновое течение. В последние годы число летальных исходов увеличилось среди пациентов после трансплантации органов [1].

При наиболее частой гриппоподобной форме наблюдаются лихорадка, недомогание, сонливость, слабость, миалгия, артралгия, головная боль, светобоязнь, анорексия, тошнота. В некоторых случаях отмечаются сыпь, артрит, паротит, орхит. После гриппоподобного может развиться менингеальный синдром с напряжением шейных мышц, рвотой, раздражительностью, симптомами Брудзинского и Кернига. При относительно редко встречающейся менингоэнцефалитической форме возникают спутанность сознания, галлюцинации, нарастающая слабость, параличи. Последствий после выздоровления обычно не наблюдается. Летальные исходы очень редки: начиная с 1942 г. описано лишь 9 случаев. Заболевание плода часто ведёт к выкидышам и нарушениям созревания. Профилактика сводится к эрадикации грызунов из жилища.

Заболевание известно в Европе, Северной и Южной Америке, возникает наиболее часто в зимне-весенний период, поражает все возрастные группы [5, 7]. В природе циркуляция вируса происходит наиболее интенсивно среди доминирующих видов диких грызунов с наибольшей плотностью популяции (*Apodemus flavicollis*, *Myodes glareolus*, *Microtus arvalis* и др.), у которых заражённость достигает 6,8% [6].

Литература

1. *Albarino C.G., Palacios G., Khristova M.L. et al.* High diversity and ancient common ancestry of lymphocytic choriomeningitis virus // Emerg Infect Dis. — 2010. — V. 16. — № 7. — P. 1093–1100.
2. *Asnis D.S., Muana O., Kim D.G. et al.* Lymphocytic choriomeningitis virus meningitis, New York, NY, USA, 2009 // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 2. — P. 328–330.
3. *Emonet S., Retornaz K., Gonzales J.-P. et al.* Mouse to human transmission of variant Lymphocytic choriomeningitis virus // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — P. 472–475.
4. *Knust B., Holman R.C., Redd J. et al.* Lymphocytic choriomeningitis virus infections among american indians // Emerg. Infect. Dis. — 2013. — V. 19. — № 2. — P. 328–329.
5. *Lehman-Grube F.* Lymphocytic choriomeningitis virus // In: Infectious diseases and medical microbiology / Eds. A.L. Braude, C.E. Davis, I. Fierer. — Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1986. — P. 1076–1084.
6. *Tagliapietra V., Rosa R., Hauffe H.C. et al.* Spatial and temporal dynamics of lymphocytic choriomeningitis virus in wild rodents, Northern Italy // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 7. — P. 1019–1025.

7. *Welsh R.M.* Lymphocytic choriomeningitis // In: Encyclopedia of Virology / Ed. R.G. Webster. — NY, London: Academic Press Harcourt Brace Co. Publ., 1994. — V. 2. — P. 798–806.

2.3.11.1.1.2. Лихорадка Ласса
(*Львов Д.К.*)

Вирус Ласса (LASV — Lassa virus) впервые описан J.D. Frame и соавт. в 1969 г. при внутригоспитальной вспышке с заражением медицинского персонала в госпитале на северо-востоке Нигерии [9–11].

Заболевание контагиозно, вероятно, за счёт пневмонии [5]. Легко наступает внутрилабораторное заражение медицинского персонала. Распространено в странах Западной и Центральной Африки (Нигерия, Буркина-Фасо, ЦАР, Кот-д'Ивуар, Гамбия, Мали, Сенегал, Сьерра-Леоне, Либерия) [15]. В Нигерии, Сьерра-Леоне, Гвинее, Либерии ежегодно возникали эпидемические вспышки с охватом 100–500 тыс. чел. и порядка 5 тыс. летальных исходов [4, 6, 9, 12]. Природным резервуаром вируса являются многососковые крысы (*Mastomys natalensis*). Природные очаги вируса Ласса в большом количестве встречаются к югу от Сахары [1]. Заражение происходит от этих полусинантропных грызунов в течение всего года. За период 1969–2004 гг. зарегистрировано около 20 случаев заболевания, завезенного из Африки (Нигерии, Сьерра-Леоне, Буркина-Фасо, Кот-д'Ивуара, Либерии) в другие страны (США, Канаду, Великобританию, Германию, Нидерланды, Израиль, Японию) [2, 5]. В 2009 г. случаи летальной лихорадки Ласса выявлены в южной части Мали [13], откуда инфекция была интродуцирована с погибшим больным в Великобританию [3].

Заболевание начинается после 7–18-суточной инкубации с лихорадки, слабости, язвенного фарингита, сухого кашля, с дальнейшим появлением диареи, рвоты, миокардита, перикардита, пневмонии, геморрагического синдрома, энцефалопатии, с летальным исходом в 10–20% случаев или длительным периодом реконвалесценции. Выявлены симптомы поражения ЦНС [8]. Геморрагический синдром проявляется петехиальной сыпью, внутренними кровотечениями. Причина смерти больных — инфекционно-токсический шок, почечная недостаточность. Триада — фарингит, протеинурия, загрудинная боль — наблюдается у 90% больных. Из осложнений — глухота (30%) за счёт поражения слухового нерва, при беременности — смерть матери и плода или новорождённого [8].

Имеются положительные результаты применения рибавирина 10-дневным курсом: первые 4 сут — в/в по 60 мг/кг; затем — *per os* по 30 мг/кг [7, 11]. Использование рибавирина в начале лечения в виде 6-дневного курса, особенно при внутривенном введении препарата, предотвращает или существенно снижает (до 5–9%) вероятность смертельного исхода, которая составляет 20–47% у нелеченых больных. Хороший эффект даёт иммунная плазма. Для диагностики используют различные варианты ОТ-ПЦР [14].

Литература

1. *Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я.* Арбовирусы и арбовирусные инфекции. — М.: Медицина, 1989. — 336 с.
2. *Amorosa V., MacNeil A., McConnell R. et al.* Imported Lassa fever, Pennsylvania, USA, 2010 // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 10. — P. 1598–1600.
3. *Atkin S., Anaraki S., Gothard P. et al.* The first case of Lassa fever imported from Mali to the United Kingdom, February 2009 // Europ. Surveill. — 2009. — V. 14. — № 10. — P. 19145.
4. *Ehichioya D.U., Hass M., Olschlager S. et al.* Lassa fever, Nigeria, 2005–2008 // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 6. — P. 1040–1041.
5. *Fisher-Hoch S.P., Tomori O., Nasidi A. et al.* Review of cases of nosocomial Lassa fever in Nigeria: The high price of poor medical practice // Brit. Med. J. — 1995. — V. 311. — P. 857–859.
6. *Fichet-Calvet E., Rogers D.J.* Risk maps of Lassa fever in West Africa // PLoS Negl. Trop. Dis. — 2009. — V. 3. — № 3. —P. e388.
7. *Hadi C.M., Goba A., Khan S.H. et al.* Ribavirin for Lassa fever postexposure prophylaxis // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 12. — P. 2009–2011.
8. *Masher A.M., Wolfe M.S.* Historical Lassa fever reports and 30-year clinical update // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 5. — P. 835–837.
9. *McCormick J.B.* Lassa, Junin, Machupo and Guanarito viruses // In: Encyclopedia of Virology / Eds. R.G. Webster, A. Granoff. — San Diego: Academic Prerss Harcourt Brace Co., 1994. — P. 776–786.

10. *Mills J.N., Childs C.* Rodent-borne hemorrhagic fever viruses // In: Infectious diseases of wild mammals / Eds. E.S. Williams, I.K. Barker. — Ames: Iowa State Univ. press, 2001. — P. 254–270.
11. *Morse S.* Emerging viruses. — New York; Oxford: Oxford Univ. press, 1993. — 318 p.
12. *Ogbu O., Ajuluchukwu E., Uneke C.J.* Lassa fever in West African sub-region: an overview // J. Vector. Borne Dis. — 2007. — V. 44. — № 1. — P. 1–11.
13. *Safronetz D., Lopez J.E., Sogoba N. et al.* Detection of Lassa virus, Mali // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 7. — P. 1123–1126.
14. *Vieth S., Drosten C., Lenz O. et al.* RT-PCR assay for detection of Lassa virus and related Old World arenaviruses targeting the L gene // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. — 2007. — V. 101. — № 12. — P. 1253–1264.
15. *Viral* haemorrhagic fevers: Report of WHO Expert committee // Technical Rep. Ser. — Geneva: WHO, 1985. — № 725. — 126 p.

2.3.11.1.1.3. Лихорадка Луйо и другие аренавирусные африканские лихорадки (*Львов Д.К.*)

Вирус Луйо (LUJOV — Lujo virus) выделен во время вспышки заболеваний геморрагической лихорадкой в Замбии и ЮАР, возникающих в результате заражения в природных очагах и при нозокомиальной передаче и протекающих с 80% смертностью [2, 3].

Помимо вирусов Ласса и Луйо, вызывающих у людей смертельные геморрагические лихорадки в Африке, изолированы аренавирусы Мобала (MOBV — Mobala virus), Иппи (IPPYV — Ippy virus), Кодоко (KODOV — Kodoko virus) [5], Мопейа (MOPV — Mopeia virus) [4] и близкий к нему Морогоро (MORV — Morgoro virus) [1], роль которых в патологии человека пока не выяснена [1]. Для их типирования использованы различные варианты ОТ-ПЦР. Природным резервуаром вирусов является многососковая крыса (*Mastomys natalensis*) [4], а для вируса Кодоко в Западной Африке — африканская карликовая мышь (*Mus minutoides*) [5]. В 2008 г. в результате заражения человека в Замбии с последующей его госпитализацией в ЮАР возникли внутригоспитальные случаи заражения, в том числе и с летальным исходом, связанные с новым аренавирусом [6]. Природными резервуарами для африканских аренавирусов Иппи служат грызуны рода *Arvicanthis* (ЦАР); Ласса — рода *Mastomys* (Западная Африка); Мобала — рода *Praomys* (ЦАР); Мопейа — *Mastomys natalensis* (Мозамбик, Зимбабве); Морогоро — *Mastomys natalensis* (Замбия).

Литература

1. *de Bellocq J.G., Borremans B., Katakweba A. et al.* Sympatric occurrence of 3 arenaviruses, Tanzania // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 4. — P. 692–695.
2. *Briese T., Paweska J.T., McMullan L.K. et al.* Genetic detection and characterization of Lujo virus, a new hemorrhagic fever-associated arenavirus from Southern Africa // PLoS Pathog. — 2009. — V. 5. — № 5. — P. e1000455.
3. *Flint M., McMullan L.K., Bergeron E. et al.* Studies on the receptor usage of Lujovirus, a novel pathogenic arenavirus // In: Proceedings of XV International Congress of Virology (Sapporo, Japan; September, 6–16, 2011). — V. 1. — Abstracts search system.
4. *Gunther S., Hoofd G., Charrel R. et al.* Mopeia virus-related arenavirus in Natal multimammate mice, Morogoro, Tanzania // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 12. — P. 2008–2012.
5. *Lecompte E., ter Meulen J., Emonet S. et al.* Genetic identification of Kodoko virus, a novel arenavirus of the African pigmy mouse (Mus (Nannomys) minutoides) in West Africa // Virology. — 2007. — V. 364. — № 1. — P. 178–183.
6. *Paweska J.T., Sewlall N.H., Ksiazek T.G. et al.* Nosocomial outbreak of novel arenavirus infection, Southern Africa // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 10. — P. 1598–1602.

2.3.11.1.1.4. Аренавирусные геморрагические лихорадки Нового Света (*Львов Д.К.*)

Для аренавирусов Нового Света основными природными резервуарами являются грызуны: Альпахуайо (ALLV) — рисовые хомяки *Oecomys bicolor* и *Oe. paricola*; Амапари (AMAV) — рисовая крыса (*Oryzomys capito*) и колючие рисовые хомяки (*Neacomys guianae*) (Бразилия); Бэа-Каньон (BCNV) — калифорнийский хомячок (*Peromyscus californicus*); Вайтвотер Аройо (WWAV) — белогорлый лесной хомяк (*Neotoma albigula*) (Нью-Мексико, США); Гуанарито (GTOV) — короткохвостый камышовый хомячок (*Zygodontomys brevicauda*) (Венесуэла); Купикси (CPXV) — рисовые хо-

мяки рода *Oryzomys*; Латино (LATV) — большой вечерний хомячок (*Calomys callosus musc ulinus*) (Боливия); Мачупо (MACV) — большой вечерний хомячок (*Calomys callosus muscu linus*) (Боливия); Оливероз (OLVV) — хомяки *Bolomys obscurus* (Аргентина); Парана (PARV) — рисовые хомяки (*Oryzomys buccinatus*) (Парагвай); Пиритал (PIRV) — хлопковый хомяк Элстона (*Sigmodon alstoni*) (Венесуэла); Пичинде (PICV) — рисовый хомяк Томеса (*Oryzomys albigularis*) (Колумбия); Сабиа (SABV) — неизвестно (Бразилия); Такарибе (TCRV) — летучие мыши из отр. листоносов (*Artibeus*) (Тринидад); Тамиами (TAMIV) — хлопковая крыса (*Sigmodon hispidus*) (Флорида, США); Флексал (FLEV) — рисовые хомяки рода *Oryzomys* (Бразилия); Хунин (JUNV) — засушливый хомячок (*Calomys musculinus*) (Аргентина); Чапаре (CHPV) — изолирован от человека с геморрагической лихорадкой (Боливия) [1, 5–7].

Геморрагические лихорадки вызываются вирусами Хунин, Мачупо, Гуанарито, Чапаре [2, 7]. Показатели наличия южноамериканских аренавирусов обнаружены в Мексике к вирусу Такарибе [4], а в США у лиц, профессионально связанных с грызунами. Найдены АТ к вирусам Гуанарито и Вайтвотер Аройо [3].

Литература

1. *Cajimat M.N., Milazzo M.L., Hess B.D. et al.* Principal host relationships and evolutionary history of the North American arenaviruses // Virology. — 2007. — V. 367. — № 2. — P. 235–243.
2. *Delgado S., Erickson B.R., Agudo R. et al.* Chapare virus, a newly discovered arenavirus isolated from a fatal hemorrhagic fever case in Bolivia // PLoS Pathog. — 2008. — V. 4. — № 4. — P. e1000047.
3. *Fulhorst C.F., Milazzo M.L., Armstrong L.R. et al.* Hantavirus and arenavirus antibodies in persons with occupational rodent exposure // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — № 4. — P. 532–538.
4. *Inizan C.C., Cajimat M.N., Milazzo M.L. et al.* Genetic evidence for a tacaribe serocomplex virus, Mexico // Emerg Infect Dis. — 2010. — V. 16. — № 6. — P. 1007–1010.
5. *Milazzo M.L., Cajimat M.N., Duno G. et al.* Transmission of Guanarito and Pirital viruses among wild rodents, Venezuela // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 12. — P. 2209–2215.
6. *Radoshitzky S.R., Kuhn J.H., Spiropoulou C.F. et al.* Receptor determinants of zoonotic transmission of New World hemorrhagic fever arenaviruses // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2008. — V. 105. — № 7. — P. 2664–2669.
7. *Salvato M.S., Clegg J.C., Buchmeies M.Y. et al.* Family Arenaviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds.: A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 715–723.

2.3.11.1.1.4.1. Аргентинская геморрагическая лихорадка (*Львов Д.К.*)

Вызывается вирусом Хунин из рода *Arenavirus* сем. *Arenaviridae*. Вирус впервые выделен в 1958 г. A.S. Parodi и соавт. от больного в г. Хунин (провинция Буэнос-Айрес в Аргентине). Основной природный резервуар — грызуны *Calomis musculinus, C. laucha*; второстепенный — *Mus musculus, Akodon azazae*.

Эндемичная территория вначале была расположена в зоне пампасов в северо-западной части провинции Буэнос-Айрес. В последующие годы ареал распространился на богатейшую сельскохозяйственную область провинций Санта-Фе, Кордова, Ла-Пампа. Ежегодно заболевает порядка 300 чел. За весь период наблюдений число зарегистрированных больных превысило 21 тыс. чел. Среди сельскохозяйственных работников иммунная прослойка достигает 12%, но ни один из них не упоминает симптомов болезни в анамнезе. Заболеваемость носит сезонный характер — в зимний период (конец февраля–середина июля, с пиком в мае), единичные случаи весной (март) и осенью (октябрь). Болеет сельское население. У грызунов выявлена лишь горизонтальная передача вируса через слюну и мочу. Установлена персистирующая инфекция.

Инкубационный период — 10–14 сут. Начало постепенное, на протяжении 3–4 сут температура тела повышается до 39–40 °С, развиваются недомогание, головная боль, боль в пояснице и конечностях, конъюнктивит, тошнота, рвота, неврологическая симптоматика. В разгаре болезни лихорадка принимает ремиттирующий характер, появляются протеинурия, сыпь, носовые кровотечения, кровоточивость дёсен,

реже кровохарканье, в тяжёлых случаях — отёк лёгких. Продолжительность — 9–16 сут. Летальный исход — 9–31% случаев, в среднем 18%, чаще наступает на 5–11-е сутки. Период реконвалесценции около 2 нед. Возможно заражение контакных лиц от больных в домашних и больничных условиях. Часто возникает лабораторное заражение.

Для раннего лечения используется иммунная плазма и рибавирин, что снижает летальность с 16 до 1% при 8-суточном цикле лечения. Однако у 10% больных развиваются неврологические осложнения. Живая аттенуированная вакцина прошла испытание на обезьянах [1, 2].

Литература

1. *Enria D.A., Briggler A.M., Sanchez Z.* Treatment of Argentine hemorrhagic fever // Antiviral Res. — 2008. — V. 78. — № 1. — P. 132–139.
2. *McCormick J.B.* Lassa, Junin, Machupo and Guanarito viruses // In: Encyclopedia of Virology / Eds. R.G. Webster, A. Granoff. — San Diego: Academic Press Harcourt Brace Co., 1994. — P. 776–786.

2.3.11.1.1.4.2. Боливийская геморрагическая лихорадка (*Львов Д.К.*)

Вызывается вирусом Мачупо из рода *Arenavirus* сем. *Arenaviridae*. Вирус впервые выделен K. Johnson в 1963 г. от больных людей в г. Сан-Хоакин (Боливия). Основной природный резервуар — полусинантропные грызуны *Calomys callosus*.

В Сан-Хоакине за 18 мес. переболело 30% населения. Число заболеваний снижалось в осенний дождевой период, тогда как в сухое время года возрастало, что обусловлено закономерностями сезонных миграций грызунов в человеческое жильё. Распространение инфекции во время вспышки связано с медленным распространением заболевания от дома к дому благодаря передвижению заражённых грызунов, в моче которых вирус обнаруживается до 3 мес. После дератизации заболеваемость людей через 2 нед. прекратилась. В последующие годы число больных не превышало 15 человек в год. В 1976–1993 гг. случаев заболевания не было выявлено.

Повторная вспышка возникла в 1994 г. с последующими спорадическими случаями. В феврале–марте 2007 г. заболели около 20 чел., трое из них с летальным исходом [1]. В феврале 2008 г. эпидемическая вспышка более 200 чел. с летальностью 6% в пров. Итенес [1]. Все заболевшие были фермерами и заражение было связано с их профессиональной деятельностью.

Клиническая картина сходна с аргентинской лихорадкой. Летальность 15–20%. Легко возникает лабораторное заражение с летальным исходом и контактная передача возбудителя в домашних и больничных условиях.

При раннем лечении используются иммунная плазма, резко снижающая летальность до 1%, и рибавирин [2].

Литература

1. *Aguilar P.V., Camargo W., Vargas J. et al.* Reemergence of Bolivian hemorrhagic fever, 2007–2008 // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 9. — P. 1526–1528.
2. *McCormick J.B.* Lassa, Junin, Machupo and Guanarito viruses // In: Encyclopedia of Virology / Eds. R.G. Webster, A. Granoff. — San Diego: Academic Press Harcourt Brace Co., 1994. — P. 776–786.

2.3.11.1.1.4.3. Венесуэльская геморрагическая лихорадка (*Львов Д.К.*)

Вызывается вирусами Гуанарито (GTOV — Guanarito virus) и Пиритал (PIRV — Pirital virus) из рода *Arenavirus* сем. *Arenaviridae*. Основной природный резервуар — грызуны *Sigmodon hispidus*, *S. alstoni*, *Zygodontomys brevicauda*, *Oryzomis goeldi*, у которых вирус в основном передаётся горизонтальным путём [2]. Эндемичная территория расположена в Центральной Венесуэле. Передача инфекции от человека к человеку не установлена. Болеют лица независимо от возрастной и половой принадлежности. Заражение наступает в результате контакта с грызунами.

Клиническая картина включает подъём температуры тела до 40 °С и более, прострацию, головную боль, артралгию, кашель, сухость в глотке, тошноту, рвоту и геморрагический синдром; у некоторых больных — увеличение шейных лимфатических узлов, фарингит, конъюнктивит, отёк лица. Летальность достигает 60% госпита-

лизированных больных. Однако результаты серологического исследования свидетельствуют о наличии стёртых и инаппарантных форм [1].

Литература

1. *Milazzo M.L., Cajimat M.N., Duno G. et al.* Transmission of Guanarito and Pirital viruses among wild rodents, Venezuela // Emerg Infect Dis. — 2011. — V. 17. — № 12. — P. 2209–2215.
2. *McCormick J.B.* Lassa, Junin, Machupo and Guanarito viruses. In: Encyclopedia of Virology / Eds. R. G. Webster, A. Granoff. — San Diego: Academic Press Harcourt Brace Co., 1994. — P. 776–786.

2.3.11.1.2. Буньявирусные (хантавирусные) инфекции (см. пар. 1.2.2.5.4)

Род *Hantavirus* сем. *Bunyaviridae* включает свыше 50 изолированных от грызунов вирусов [1–3]:

- Andes virus (ANDV) от *Oligoryzomis longicaudatus*;
- Bayon virus (BAYV) от *Oryzomys palustris*;
- Black Creek Canal (BCCV) от *Sigmodon hispidus*;
- Cano Delgadito (CADV) от *Sigmodon alstoni*;
- Dobrava-Belgrade (DOBV) от *Apodemus flavicollis*;
- El Moro Canyon (ELMCV) от *Reithrodontomys megalotis*;
- Hantaah (HTNV) от *Apodemus agrarius coreae*;
- Isla Vista (ISLAV) от *Microtus californicus*;
- Khabarovsk (KHABV) от *Microtus maximowiczii*;
- Laguna Negra (LANV) от *Calomys laucha*;
- Muleshoe (MULV) от *Sigmodon hispidus*;
- New York (NYV) от *Peromyscus leucopus*;
- Prospect Hill (PHV) от *Microtus glareolus*;
- Puumala (PUUV) от *Myodes glareolus*;
- Rio Mamore (RTOMV) от *Oligoryzomis microtis*;
- Rio Segundo (RIOSV) от *Reithrodontomys mexicanus*;
- Saaremaa (SAAV) от *Apodemus agrarius agrarius*;
- Seoul (SEOV) от *Rattus norvegicus*;
- Sin Nombre (SNV) от *Peromyscus maniculatus*;
- Tailand (THAIV) от *Bandicota indica*;
- Thottapalayam (TPMV) от *Suncus murinus*;
- Topografov (TOPV) от *Lemmus sibiricus*;
- Tula (TULV) от *Microtus arvalis*.

К роду также примыкают вирусы:

- Altai (ALTV) от *Sorex araneus*;
- Amur/Soochong (ASV) от *Apodemus peninsulae*;
- Artybash (ARTV) от *Sorex spp.*;
- Araraguara (ARAV) от *Bolomys lasiuris*;
- Asama (ASAV) от *Urotrichius talpoides*;
- Ash River (ARRV) от *Sorex cinereus*;
- Calabazo (CALZV) от *Zigodonthomys brevicauda*;
- Camp Riley (RPLV) от *Blarina brevicauda*;
- Cao Bang (CBNV) от *Anourosorex squamipes*;
- Castello dos Sonhos — неизвестно;
- Choclo от *Oligoryzomys fulvescens*;
- Da Bie Shan (DBSV) от *Niviventer confucianus*;
- Fox Creek (FXCV) от *Sorex palustris*;
- Gou (GOUV) от *Rattus rattus*;
- Hokkaido (HOKV) от *Myodes rufocanus*;
- Iamonia (IAMV) от *Blarina carolinensis*;
- Imjin (IMJV) от *Crocidura lasiura*;
- Jemez Springs (YMSV) от *Sorex monticolus*;
- Lena River (LNAV) от *Sorex caecutiens*;
- Limestone Canyon (LSCV) от *Peromyscus boylii*;
- Kenkeme (KENV) от *Sorex roboratus*;
- Muju (MUTV) от *Myodes regulus*;
- Powell Butte (PWBV) от *Sorex vagrans*;
- Sangassou Butte (SANGV) от *Hylomyscus simus*;
- Seewis (SEWV) от *Sorex araneus*;
- Serang (SERV) от *Rattus tanezumi*;
- Tanganya (TGNV) от *Crocidura theresae*;
- Tualatin River (TLNV) от *Sores trowbridgii*;
- Vladivostok (VLAV) от *Microtus fortis*;
- Yuanjiang (YUYV) от *Microtus fortis*.

Литература

1. *Plyushin A., Beaty B.Y., Elliot R.M. et al.* Family Bunyaviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 725–741.
2. *Schmaljohn C.S., Nichol S.T.* Hantaviruses. — Berlin: Springer Verlag, 2001. — 256 p.

3. *Schmaljohn C.S., Nichol S.T.* Bunyaviridae // In: Fields Virology. 5-th ed. / Eds.: D.M. Knipe, P. Howley. — 2007. — P. 1741–1789.

2.3.11.1.2.1. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (*Львов Д.К.*)

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) вызывается вирусами рода *Hantavirus* сем. *Bunyaviridae* (см. пар. 1.2.2.5.4) и известна в Евразии (Россия, Белоруссия, Молдавия, Украина, Казахстан, Прибалтийские страны, Азербайджан, Грузия, Фенноскандия, Дания, Венгрия, Чехия, Словакия, Болгария, Румыния, Сербия, Словения, Бельгия, Франция, Англия, Германия, Китай, Северная и Южная Корея, Япония) и странах американского и африканского континентов. Основным природным резервуаром являются грызуны (см. ниже). Но вирус также выделен от птиц в Приморском крае [32] и от летучих мышей в КНР [21].

В качестве нозологической формы ГЛПС («геморрагический нефрозонефрит») впервые описана А.А. Смородинцевым и соавт. в 1935–1940 гг. на Дальнем Востоке. В эти же годы заболевание выявлено японскими (в Маньчжурии — «лихорадка Сонго») и шведскими (в Скандинавии — «эпидемическая нефропатия») исследователями. В Китае сходное по клиническим проявлениям заболевание описано в 1960 г. [4]. Название ГЛПС предложено в 1954 г. М.П. Чумаковым и рекомендовано в 1982 г. совещанием экспертов ВОЗ. Вирусная этиология установлена в 1940 г. А.А. Смородинцевым и соавт. в исследованиях на добровольцах. Первый штамм Хантаан 76-118, выделенный H.W. Lee [25] в 1976 г. от полевой мыши (*Apodemus agrarius coreae*), отловленной на берегу р. Хантаан в Южной Корее, зарегистрирован в Международном каталоге арбовирусов в качестве прототипного.

К первому серотипу Хантаан относятся штаммы от грызунов семейства мышиных (*Muridae*) в Южной Корее, КНР и Приморском крае [9, 25, 26]. Второй серотип — Пуумала — выделен от грызунов семейства хомякообразных (*Cricetidae*), в основном от речных полевок (*Clethrionomys glareolus*) в Финляндии, затем и в других европейских странах и на западе России, а на Дальнем Востоке — от восточных полёвок (*Microtus maximoviczii*) [10, 19, 29, 31]. Третий серотип — Сеул — выделен в Южной Корее от серых (*Rattus norvegicus*), чёрных (*R. rattus*) и белых лабораторных крыс, позднее из тех же источников в разных странах, включая США [9, 25]. Четвёртый серотип — Добрава-Белград — изолирован в Словении [14] и бывшей Югославии [16] от полевой мыши (*Apodemus agrarius*). Пятый серотип — Син-Номбре — выделен в США от пенсильванской полевки (*Microtus pensylvanicus*) [10].

ГЛПС вызывается 1–4-м серотипами и некоторыми подтипами 5-го серотипа (в Южной Америке) [29]. Недавно описаны в Африке (Гвинея) первые хантавирусы: Сангассу, выделенный от водяной мыши (*Hylomyscus simus*), и Танганья — от землеройки (*Crocidura theresae*), существенно отличающиеся по данным секвенирования от ранее описанных [22].

У грызунов развивается бессимптомная инфекция, при которой вирус экскретируется со слюной, мочой, фекалиями [9]. Наиболее интенсивное размножение возбудителя и выделение его со слюной, мочой и калом происходит в 1-й месяц после заражения. В этот период вирусный антиген обнаруживается в лёгких [9].

Наиболее тяжёлые формы ГЛПС связаны с 1-м серотипом (вирус Хантаан), при котором смертность достигает 3–7%. Более лёгкое течение вызывает 2-й серотип (Пуумала) с летальностью 0,1–0,2%. Ещё легче протекает заболевание при заражении 3-м серотипом (Сеул) [25]. При инфицировании 5-м (американским) серотипом Син-Номбре, вызывающим кардиопульмонарный синдром, летальность приближается к 50% [29].

Помимо основных 5 серотипов известно около 15 других, изученных пока недостаточно. В Евразии это по крайней мере 6 вариантов: в России — Амур, Тула (от обыкновенной полёвки *M. arvalis*), Хабаровск (от красной полевки *M. fortis*) и лемминга (*Lemmus sibiricus*), в Индии — Тоттапальям (от землеройки *Suncus murinus*), Таиланде — Таиланд (от бандикута *Bandicota indica*) [1, 3, 6, 7, 34]. Серотипы американского континента рассмотрены

в пар. 2.3.11.1.2.2. Эволюция хантавирусов тесно ассоциируется с эволюцией тех видов грызунов, с которыми они связаны [29]. Уже известно по крайней мере о 34 видах грызунов, 2 видах зайцеобразных, 7 видах насекомоядных и по 1 виду хищных и парнокопытных, вовлеченных в циркуляцию хантавирусов в России [4, 7, 10]. Основные виды, поддерживающие циркуляцию хантавирусов в России, приведены в табл. 2.3.34. Заражённость мышевидных грызунов и насекомоядных колеблется в широких пределах по регионам, достигая в среднем 3,3 ± 0,5% [2]. Вирусный антиген обнаружен у птиц: восточной трясогузки (*Streptopelia orientalis*), синицы-московки (*Parus ater*), черноголовой синицы-гаички (*P. paeustris*), сибирской горихвостки (*Phoenicurus auroreus*), поползня (*Sitta europaea*), седоголовой овсянки (*Emberica spodocephala elagtans*), сойки (*Garrulus glandarius*), рябчика (*Tetrastes bonasia*), фазана (*Phasianus colchicus*), бородатой неясыти (*Strix uralensis*), зелёной кваквы (*Butorides striatus*), серой цапли (*Ardea cinerea*) [32].

В России в 2000–2009 гг. зарегистрировано 74 890 случаев в 58 из 83 субъектов РФ [10]. Ежегодная заболеваемость в России колеблется в пределах 2,7–11,4 тыс. случаев (1,3–7,8%) и растёт год от года, причём более 95% заражения происходит в европейской части с лесными ландшафтами. Вирус Пуумала связан с рыжей полевкой в смешанных лесах Приуралья и Среднего Поволжья (в 1996–2001 гг. 90% случаев — в Приволжском федеральном округе, республиках Башкортостан, Удмуртия, Марий Эл, Татарстан, Чувашия, а также в Оренбургской, Ульяновской, Пензенской обл.) [10]. Наиболее высока заболеваемость среди городского населения (65%). Заражение имеет место в основном в июле–октябре в массивах коренного леса и расположенных там же садово-огородных участках [3, 5, 9].

В центре и на юго-западе европейской территории России эпидемиологическую значимость имеет серотип Добрава-Белград [14, 16, 23, 30], вызывающий заболеваемость в Воронежской, Липецкой, Орловской, Белгородской обл., Краснодарском крае, а также в Грузии [3, 8, 10–12, 24]. К природному резервуару серотипа Добрава-Белград относятся в основном полевые мыши (*Apodemus agrarius*), меньшее значение имеет малая лесная мышь (*A. uralensis*), обыкновенная полёвка (*M. arvalis*). В этом регионе также распространен 2-й серотип Пуумала-Тула [1, 9, 10], основным резервуаром которого является обыкновенная полевка, дополнительным — малая лесная мышь [4, 5]. Близкая картина и в других областях Центрального федерального округа: Ярославская, Московская, Рязанская, Тверская, Калужская, Владимирская, Ивановская, Костромская, Смоленская обл. Заболеваемость ГЛПС в Московской обл. связана с серотипом Пуумала [3]. Заражённость среди рыжих полёвок (*Clethrionomis glareolus*) достигает 12–57%, обыкновенных полёвок (*M. arvalis*) — 10–20%, кустарниковых полёвок (*M. majori*) — 11%, других видов грызунов — 4–6% [2, 4]. В Краснодарском крае ведущая роль принадлежит полевым мышам, кавказским лесным мышам (*A. ponticus*) и кустарниковой полевке (*M. majori*) [11].

Таблица 2.3.34

Хантавирусы — возбудители ГЛПС в России [11]

Вирус	Грызуны-переносчики	Ареал
Хантаан	Полевая мышь (*Apodemus agrarius*)	Дальний Восток
Амур	Азиатская лесная мышь (*Apodemus peninsulae*)	Дальний Восток
Сеул	Серая крыса (*Rattus norvegicus*)	Дальний Восток
Пуумала	Рыжая полевка (*Clethrio nomys glareolus*)	Европейская часть, Западная Сибирь
Добрава-Белград	Полевая мышь (*Apodemus agrarius*)	Центр европейской части
	Кавказская лесная мышь (*Apodemus ponticus*)	Юг европейской части
	Не определены	Западная Сибирь

В европейской части России заболеваемость регистрируется с марта–апреля (низкая), с нарастанием в мае–августе, пиком в сентябре–ноябре, спадом в декабре–январе [4]. Гиперэндемичными районами являются Юго-Западный

Урал (особенно Республика Башкирия, а также Челябинская и Оренбургская обл.), Волго-Вятский регион (особенно Республика Удмуртия), а также Республики Татарстан, Марий Эл, Чувашия; Самарская, Пензенская, Саратовская, Ульяновская обл. [9, 10].

Основная заболеваемость выявляется в возрастной группе 20–40 лет, главным образом среди мужчин. Заболеваемость ГЛПС в России составляет существенную часть всех природноочаговых зоонозов. Иммунная прослойка среди населения европейской части достигает в среднем 4,7%; а в Республике Башкортостан — до 40% (в среднем до 17%) [9].

В Западной Сибири основные природные резервуары — грызуны семейства хомячьих (*Cricetidae*), в частности рыжие полёвки (*Clethrionomus glareolus*), заражённость которых достигает 70%, красные полёвки (*C. rutilus*) — 9%, на севере — лемминги (*Lemianus sibiricus*) с заражённостью 14%. Инфицированность других видов грызунов и насекомоядных колеблется в пределах 0,4–3,0% [4, 10]. Заболеваемость возникает у 88% городского населения.

В Восточной Сибири наибольшая заражённость выявлена у красно-серой полёвки (*C. rufocanus*) — 70%, затем у домовых мышей (*Mus musculus*) — 15%, водяных крыс (*Arvicola terrestris*) и полёвки-экономки (*M. aeconomus*) — по 8% [4].

Иммунная прослойка среди населения Западной и Восточной Сибири около 2%, в Красноярском крае — 0,2%, Иркутской обл. — 1,1%, Омской обл. — 3,1%, Тюменской обл. — 12,6% [4, 9].

На Дальнем Востоке, на долю которого приходится 2% случаев в Российской Федерации [10], наиболее высока заболеваемость в Хабаровском и Приморском краях, Амурской обл. [4]. Основное значение имеет 1-й (Хантаан) и 2-й (Пуумала) серотипы, распространённые также в Северной и Центральной Европе, европейской части России и в Западной Сибири [7]. В Приморском и Хабаровском краях, как в Японии и Китае, 1-й серотип связан с красно-серой полёвкой [7, 11, 25, 26]. Заболеваемость, вызванная 3-м серотипом (Сеул), связанным с синантропными видами серой (*Rattus norvegicus*) и чёрной (*R. rattus*) крыс, на территории России выявлена как в европейской части, так и на Дальнем Востоке [7]. С этим серотипом связана заболеваемость горожан, тогда как в районах Приморского края сельское население заражается 1-м серотипом Хантаан [7].

Заболеваемость в Дальневосточном регионе имеет небольшой всплеск в мае–июле с резким нарастанием в ноябре–декабре и последующим спадом [4, 7]. Заражаемость выявлена у полевых мышей (*A. agrarius*) в 35% случаев; лесных мышей (*A. peninsula*) — в 30%; дальневосточных лесных мышей (*M. fortis*) — в 4–18%; красно-чёрных полёвок (*C. rufocanus*) — в 12%; у других видов грызунов — в 0,7–4,3% [4, 7, 13]. Иммунная прослойка среди населения Дальнего Востока составляет около 1% (от 0,3% в Амурской обл. до 1,5% в Приморском крае). Заражение происходит в основном аэрогенно при вдыхании продуктов жизнедеятельности инфицированных грызунов (слюна, моча, фекалии) [17]. Сообщается об изоляции в Африке (Сьерра-Леоне) хантавируса, получившего название Марбой (Marboi virus), от летучих мышей *Nycteris hispida* [35]. Возможен и алиментарный путь через загрязнённые продукты питания и воду. Описаны случаи заражения через укус животных. Иммунитет у переболевших сохраняется не менее 30 лет. Профилактика сводится к общесанитарным и дератизационным мероприятиям.

В основе патогенеза вызываемых хантавирусами заболеваний лежит повреждение капилляров. Инкубационный период 4–30 сут. В начале заболевания преобладают токсико-аллергические явления, причина которых — вирусная инфекция стенок венул и артериол, вегетативных центров. Среди клинических проявлений в этот период преобладает лихорадка, головная и мышечная боль, головокружение, тошнота, рвота. За счёт поражения верхних шейных симпатических узлов возникает гиперемия лица и шеи. Раздражение блуждающего нерва приводит к брадикардии, понижению артериального давления. Нередки нарушения ЦНС в виде заторможенности, возбуждения, галлюцинаций, менингеальных признаков, преходящего дефекта зрения. Развиваются геморрагический синдром

с плазмореей в ткани, микротромбозы. Образуются иммунокомплексы. Нарушается сосудистая проницаемость, что проявляется кровоизлияниями в слизистые оболочки и кожу (экзантемы, петехиальная сыпь), носовыми, лёгочными, маточными кровотечениями, кровавой рвотой, гематурией, висцеральными кровоизлияниями. Отмечается положительный симптом Пастернацкого, боль в области почек, олигурия, альбуминурия, что морфологически проявляется в виде острого интерстициального и канальцевого нефрита. Вирус в острый период изолирован в слюне [28].

Длительность лихорадочного периода 3–9 сут, иногда с двухволновым течением. Смерть наступает в результате острой сердечно-сосудистой недостаточности, массивных кровоизлияний в жизненно важные органы, плазмореи в тканях, коллапса, шока, отёка лёгких, уремии, спонтанного разрыва почек, отёка головного мозга, паралича вегетативных центров. По данным анализа 5282 больных в Швеции в 1997–2007 гг., заражённых вирусом Пуумала, летальный исход наступал в 0,4% в первые 3 мес. после начала заболевания [18, 27].

В КНР обнаружено 7 генотипов, но преимущественное распространение имеют Хантаан (резервуар *Apodemus agrarius*) и Сеул (резервуар *Rattus norvegicus*). В 1950–2007 гг. зарегистрировано 1 557 622 случая с 3% летальностью в 29 из 31 провинции [15, 36, 38]. После комплекса профилактических мероприятий (включая вакцинацию) заболеваемость снизилась в 2007 г. до 11,2 тыс. с летальностью менее 1%. Но до сих пор заболеваемость ГЛПС и смертность от неё наивысшие в мире [38]. В районе Внутренней Монголии (КНР) в 1955–2006 гг. переболело 8,3 тыс. человек с 3% летальностью с распространением вируса Хантаан в северо-восточной части и вируса Сеул в центральной и западной части [37].

Во Вьетнаме изолирован вирус (генетически отличный от других хантавирусов) от землеройки *Anourosorex squamipes* [20, 33], другой выделен от землеройки в Африке (Гвинея) [23].

Лечение симптоматическое, патогенетическое, этиотропное. В лихорадочный период — ранняя госпитализация, дезинтоксикационная терапия, применение препаратов, повышающих резистентность стенок сосудов. В олигурической фазе — переливание обессоленного человеческого альбумина, гемодеза, 5% раствора глюкозы, изотонического раствора натрия хлорида (под контролем суточного объёма вводимой парентеральной жидкости и выделяемой мочи). При шоке проводится противошоковая терапия, при развитии почечной недостаточности — гемодиализ.

Для лабораторной диагностики применяются МФА, ИФА, ОТ-ПЦР. Для изоляции вируса используются перевиваемые клеточные линии почек зелёной мартышки (Vero E6), диплоидные клетки лёгкого эмбриона человека (2Bs), первичные культуры лёгочной ткани крыс (RLC), перевиваемые клетки карциномы лёгкого человека (A-549) [10]. Наиболее эффективный метод борьбы с ГЛПС — вакцинопрофилактика, что было продемонстрировано на протяжении последних 20 лет в Китае, Южной и Северной Корее. Однако вакцины против ГЛПС, производимые в этих странах на основе вирусов Хантаан и Сеул, не обладают защитным действием против вируса Пуумала — основного возбудителя ГЛПС у жителей европейской части России, на которую приходится около 98% всей заболеваемости в Российской Федерации [10]. В качестве наиболее эффективных и безопасных представляются по-прежнему цельновирионные культуральные инактивированные вакцины. Из хантавирусов — возбудителей ГЛПС к настоящему времени только против вирусов Хантаан и Сеул производятся культуральные вакцины. Трудности с разработкой культуральной вакцины против вируса Пуумала довольно долго оставались нерешёнными в основном из-за ограниченного выбора чувствительных к размножению этого вируса клеточных культур, длительного цикла репродукции вируса в клетках, низкого уровня продукции и отсутствия ЦПД.

Проведённая адаптация вирусов Пуумала и Добрава к сертифицированной перевиваемой культуре клеток Vero и возможность использования данной культуры в качестве культуры-продуцента, аттестация вакцинных штаммов

в соответствии с международными требованиями, оптимизация условий концентрирования, очистки и инактивирования вирусов, а также разработка методов контроля позволили создать культуральную, бивалентную, инактивированную, концентрированную, очищенную, сорбированную вакцину против ГЛПС. Серии вакцины «Комби-ГЛПС-Вак» прошли доклинические испытания на соответствие требованиям, предъявляемым к медицинским иимунобиологическим препаратам, вводимым людям [10].

Литература

1. *Бернштейн А.Д., Гавриловская И.Н., Апекина Н.С. и др.* Особенности природной очаговости хантавирусных зоонозов // Эпидемиол. и вакцинопроф. — 2010. — № 2. — С. 5–13.
2. *Горькова Т.И., Шамак Д.Р.* Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом // Клиническая медицина. — 1973. — Т. 51. — С. 137–138.
3. *Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А., Башкирцев В.Н. и др.* Выделение и идентификация штаммов хантавирусов — возбудителей ГЛПС в европейской части России // Мед. вирусол. — 2008. — Т. 25. — С. 142–150.
4. *Дроздов С.Г., Ткаченко Е.А.* Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом // В кн.: Арбовирусы и арбовирусные инфекции / Ред. Д.К. Львов, С.М. Клименко, С.Я. Гайдамович. — М.: Медицина, 1989. — С. 289–307.
5. *Куклев Е.В., Минин Г.Д., Коробов Л.И. и др.* Природно-очаговые инфекции в Приволжском федеральном округе: структура и динамика заболеваемости. Сообщение 1. Заболеваемость геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Пробл. особо опасн. инф. — Саратов, 2004. — № 1. — С. 28–30.
6. *Мутных Е.С., Дзагурова Т.К., Бернштейн А.Д. и др.* Эпидемиологические, эпизоотологические и этиологические особенности вспышки геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Тамбовской области в 2006–2007 гг. // Вопр. вирусол. — 2011. — № 6. — С. 43–47.
7. *Слонова Р.А., Компанеец Г.Г., Подогова Л.М. и др.* Циркуляция хантавируса Сеул в популяциях синантропных грызунов и его значение в заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Приморском крае // Вопр. вирусол. — 1999. — № 5. — С. 213–217.
8. *Тарасов М.А., Куклев Е.В., Величко Л.Н. и др.* Количественная оценка связи заболеваемости населения геморрагической лихорадкой с почечным синдромом с динамикой эпизоотического потенциала очагов этой инфекции // Пробл. особо опасн. инф. — Саратов, 2004. — № 7. — С. 37–39.
9. *Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Ткаченко П.Е.* Хантавирусы: экология, молкулярная биология, морфология, патогенез и диагностика хантавирусных инфекций // Мол. мед. — 2009. — № 5. — С. 36–41.
10. *Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К.* Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в России — проблема XXI века // В кн.: Д.К. Львов, Л.В. Урываев. Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых вирусных инфекций. — М., 2011. — С. 162–174.
11. *Ткаченко Е.Н., Окулова Н.М., Юничева Ю.В. и др.* Эпизоотические и эпидемиологические характеристики природного очага хантавирусной инфекции в субтропической зоне Краснодарского края // Вопр. вирусол. — 2005. — № 3. — С. 14–29.
12. *Тюлько Ж.С., Якименко В.В.* Филогенетические отношения хантавирусов с применением метода вычисления взаимной информации // Вопр. вирусол. — 2006. — № 3. — С. 37–42.
13. *Яшина Л.Н., Слонова Р.А., Олейник О.В. и др.* Новый генетический вариант вируса Пуумала в Приморье и его природный носитель красно-серая полёвка Clethrionimuys rufocanus // Вопр. вирусол. — 2004. — № 6. — С. 34–37.
14. *Avsic-Zupanc T., Xiaos Y., Stojanovic R. et al.* Characterization of Dobrava virus: a hantavirus from Slovenia, Yugoslavia // J. Med. Virol. — 1992. — V. 38. — P. 132–137.
15. *Fang L.Q., Zhao W.J., de Vlas S.J. et al.* Spatiotemporal dynamics of hemorrhagic fever with renal syndrome, Beijing, People's Republic of China // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 12. — P. 2043–2045.
16. *Gligic A., Obradovic M., Stojanovich R. et al.* Epidemic hemorrhagic fever with renal syndrome in Yugoslavia, 1986 // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1989. — V. 41. — № 1. — P. 102–108.
17. *Hardestam J., Karlsson M., Falk K.I. et al.* Puumala hantavirus excretion kinetics in bank voles (Myodes glareolus) // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 8. — P. 1209–1215.
18. *Hjertqvist M., Klein S.L., Ahim C. et al.* Mortality rate patterns for hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 10. — P. 1584–1586.
19. *Hofmann J., Meisel H., Klempa B. et al.* Hantavirus outbreak, Germany, 2007 // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 5. — P. 850–852.
20. *Huong V.T., Yoshimatsu K., Luan V.D. et al.* Hemorrhagic fever with renal syndrome, Vietnam // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 2. — P. 363–365.
21. *Kim G.R., Lee Y.T., Parck C.H.* A new natural reservoir of hantavirus: isolation of hantaviruses from lung tissue of bats // Arch. Virol. — 1994. — V. 134. — P. 85–95.

22. *Klempa B., Fichet-Calvet E., Lecompte E. et al.* Novel Hantavirus sequences in Shrew, Guinea // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 13. — № 3. — P. 520–522.
23. *Klempa B., Tkachenko E.A., Dzagurova T.K. et al.* Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by 2 lineages of Dobrava hantavirus, Russia // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 4. — P. 617–625.
24. *Kuchuloria T., Clark D.V., Herburn M.J. et al.* Hantavirus infection in the Republic of Georgia // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 9. — P. 1489–1491.
25. *Lee H.W., Dalrympl J.M.* Manuel of hemorrhagic fever with renal syndrome. — Seoul: Korea Univ., 1989. — 137 p.
26. *Liang M., Li D., Xiao S.-Y. et al.* Antigenic and molecular characterization of hantavirus isolates from China // Vir. Res. — 1994. — V. 31. — P. 219–233.
27. *Olsson G.E., Hjertqvist M., Lundkvist A. et al.* Predicting high risk for human hantavirus infections, Sweden // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 1. — P. 104–106.
28. *Pettersson L., Klingstrom J., Hardestam J. et al.* Hantavirus RNA in saliva from patients with hemorrhagic fever with renal syndrome // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 3. — P. 406–411.
29. *Plysnin A., Vapalahti O., Lehvaslaiho H. et al.* Genetic variation of wild Puumala viruses within the serotype local rodent populations and individual animals // Vir. Res. — 1995. — V. 58. — P. 25–41.
30. *Schlegel M., Klempa B., Auste B. et al.* Dobrava-Belgrade virus spillover infections, Germany // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 12. — P. 2017–2020.
31. *Schwarz A.C., Rauft U., Piechotowski I. et al.* Risk factors for human infection with Puumala virus, southwestern Germany // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 7. — P. 1032–1039.
32. *Slonova R.A., Tkachenko E.A., Kushnarev E.L. et al.* Hantavirus isolation from birds // Acta Virol. — 1992. — V. 36. — № 5. — P. 493.
33. *Song J.W., Kang H.J., Song K.J. et al.* Newfound hantavirus in Chinese mole shrew, Vietnam // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — № 11. — P. 1784–1787.
34. *Vapalalahti O., Lundkvist A., Kukkonen S.K.J. et al.* Isolation and characterization of Tula virus, a distinct serotype in the genus Hantavirus family Bunyaviridae // J. Gen. Virol. — 1996. — V. 77. — P. 3003–3067.
35. *Weiss S., Witkowski P.T., Auste B. et al.* Hantavirus in bat, Sierra Leone // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 1. — P. 159–161.
36. *Zhang Y.Z., Dong X., Li X. et al.* Seoul virus and hantavirus disease, Shenyang, People's Republic of China // Emerg Infect Dis. — 2009. — V. 15. — № 2. — P. 200–206.
37. *Zhang Y.Z., Zhang F.X., Gao N. et al.* Hantaviruses in rodents and humans, Inner Mongolia Autonomous Region, China // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 6. — P. 885–891.
38. *Zhang Y.Z., Zou Y., Fu Z.F. et al.* Hantavirus infections in humans and animals, China // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 8. — P. 1195–1203.

2.3.11.1.2.2. Хантавирусный кардиопульмонарный синдром (*Львов Д.К.*)

Заболевание вызывается 5-м серотипом (Син-Номбре) и его вариантами: Блэк-Крик-Кэнал (США, Флорида) от хлопковой крысы (*Sigmodon hispidus*) [20]; Конвикт-Крик (США, Калифорния) от оленьей мыши (*Peromyscus maniculatus*); Исла-Виста (США, Калифорния) от калифорнийской полёвки (*Microtus californicus*) [22]; Андес (Аргентина, Чили) от длиннохвостого хомячка (*Olygorizomys longicaudatus*) (описана передача от человека к человеку) [11]; Нью-Йорк (США) от белоногой мыши (*Peromyscus leucopus*); Жуквитиба (Бразилия, штат Сан-Паулу) и Кано-Дельгадито (Венесуэла) от хлопковой крысы (*Sigmodon hispidus*); Проспект-Хилл (США) от луговой полёвки (*Microtus pensylvanicus*) [2]; Лагуна-Негра (Парагвай) от маисовой мыши (*Calomys laucha*); Бладленд-Лейк от прерийной полёвки (*Microtus ochrogaster*) [10, 12], Блу-Ривер от белоногой мыши; Рио-Маллоре от *Oligoyomis microtis*; Рио-Сегундо и Эльморо-Каньон (Мексика) от американской мыши (*Reithrodontomys megalotis*) [10, 12].

Летом 1993 г. в четырёх штатах на юго-востоке США — Нью-Мексико, Аризона, Колорадо и Юта — среди местного населения произошла эпидемическая вспышка тяжёлого заболевания, получившего вначале название «болезнь 4 углов», или «болезнь Каньона смерти», а впоследствии — Син-Номбре [7, 8, 21]. Ретроспективно заболеваемость установлена с 1991 г. К 1995 г. заболевание диагностировали в 20 штатах США, а затем не менее 14 вариантов вируса описали как в США, так и во многих странах Центральной и Южной Америки [11].

Основным природным резервуаром вируса Син-Номбре являются оленьи мыши (*Peromyscus maniculatus*).

Проведённое в 2005 г. обследование методом ОТ-ПЦР на циркуляцию вируса Син-Номбре

в штате Колорадо обнаружило заражённость оленьих мышей на уровне 2,5% [6, 25]. Выявлены случаи заболевания у людей.

В продромальный период заболевания (в среднем 2–15 сут) [7, 21] наблюдаются лихорадка, миалгия, кашель или желудочно-кишечная симптоматика, быстро переходящая в остропротекающую форму с нарушением дыхательных функций, отёком лёгких и высокой летальностью, достигающей 60% [7, 8]. Описаны случаи течения заболевания без пульмонарного синдрома [1]. Хантавирусный пульмонарный синдром (ХПС) вызывают вирусы Син-Номбре, Байо, Блэк-Крик-Кэнал, Нью-Йорк [15], Чокло [17], Лагуна-Негра [19]. Хантавирусы Нового Света, не зарегистрированные в ассоциации с ХПС, преимущественно связаны с грызунами подотряда неотомовых хомяков (*Neotominae*) и хлопковых хомяков (*Sigmodontinae*) [13, 15, 16, 24].

Широкое распространение в Южной Америке имеет вызывающий ХПС вирус Анды. Вирус изолирован от грызунов в Венесуэле [15], Перу, Бразилии [23], Аргентине [13], Парагвае [2], Уругвае [5], Чили [14], Боливии]4]. Установлено наличие вируса в слюне, что, видимо, объясняет возможность передачи инфекции от человека к человеку [9]. Показана зависимость заболеваемости от уровня плотности грызунов [18]. В Боливии на территории, эндемичной к вызывающему смертельное заболевание вирусу Анды, 12% населения имеет к нему специфические АТ [4].

Литература

1. *Armien B., Pascale J.M., Munoz C. et al.* Incidence rate for hantavirus infections without pulmonary syndrome, Panama // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 10. — P. 1936–1939.
2. *Chu Y.K., Owen R.D., Sanchez-Hernandez C. et al.* Genetic characterization and phylogeny of a hantavirus from Western Mexico // Virus Res. — 2008. — V. 131. — № 2. — P. 180–188.
3. *Chu Y.K., Goodin D., Owen R.D. et al.* Sympatry of 2 hantavirus strains, Paraguay, 2003–2007 // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 12. — P. 1977–1980.
4. *Cruz C.D., Forshey B.M., Vallejo E. et al.* Novel strain of Andes virus associated with fatal human infection, central Bolivia // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 5. — P. 750–757.
5. *Delfraro A., Tome L., D'Elia G. et al.* Juquitiba-like hantavirus from 2 nonrelated rodent species, Uruguay // Emerg Infect Dis. — 2008. — V. 14. — № 9. — P. 1447–1451.
6. *Dizney L.J., Ruedas L.A.* Increased host species diversity and decreased prevalence of Sin Nombre virus // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 7. — P. 1012–1018.
7. *Duchin J., Koster F.T., Peters C.J. et al.* Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease // New Engl. J. Med. — 1994. — V. 330. — № 14. — P. 949–955.
8. *Fulhorst C.F., Monroe M.C., Salas R.A. et al.* Isolation, characterization and geographic distribution of Cano Delgadito virus, a newly discovered South American hantavirus (family Bunyaviridae) // Vir. Res. — 1997. — V. 51. — P. 159–171.
9. *Hardestam J., Lundkvist A., Klingstrom J.* Sensitivity of Andes hantavirus to antiviral effect of human saliva // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 7. — P. 1140–1142.
10. *Jonsson C.B., Figueiredo L.T., Vapalahti O.* A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease // Clin. Microbiol. Rev. — 2010. — V. 23. — № 2. — P. 412–441.
11. *Lopez N., Padula P., Rossi C. et al.* Genetic characterization and phylogeny of Andes virus and variants from Argentina and Chile // Vir. Res. — 1997. — V. 50. — P. 77–84.
12. *MacNeil A., Ksiazek T.G., Rollin P.E.* Hantavirus pulmonary syndrome, United States, 1993–2009 // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 7. — P. 1195–1201.
13. *Martinez V.P., Bellomo C.M., Cacace M.L. et al.* Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina, 1995–2008 // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 12. — P. 1853–1860.
14. *Medina R.A., Torres-Perez F., Galeno H. et al.* Ecology, genetic diversity, and phylogeographic structure of andes virus in humans and rodents in Chile // J. Virol. — 2009. — V. 83. — № 6. — P. 2446–2459.
15. *Milazzo M.L., Duno G., Utrera A. et al.* Natural host relationships of hantaviruses native to western Venezuela // Vector Borne Zoonotic Dis. — 2010. — V. 10. — № 6. — P. 605–611.
16. *Milazzo M.L., Cajimat M.N., Romo H.E. et al.* Geographic distribution of Hantaviruses associated with Neotomine and Sigmodontine rodents, Mexico // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. —№ 4. — P. 571–576.
17. *Nelson R., Canate R., Pascale J.M. et al.* Confirmation of Choclo virus as the cause of Hantavirus cardiopulmonary syndrome and high serum antibody prevalence in Panama // J. Med. Virol. — 2010. — V. 82. — № 9. — P. 1586–1593.

18. *Orrock J.L., Allan B.F.* Sin Nombre virus infection in deer mice, Channel Islands, California // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 12. — P. 1965–1966.
19. *Raboni S.M., de Borba L., Hoffmann F.G. et al.* Evidence of circulation of Laguna Negra-like hantavirus in the Central West of Brazil: case report // J. Clin. Virol. — 2009. — V. 45. — № 2. — P. 153–156.
20. *Rankov E.V., Rollin R.E., Ksiazek T.G. et al.* Genetic and serologic analysis of Black Creek Canal virus and its association with human disease and Sigmodon hispidus infection // Virology. — 1995. — V. 210. — P. 482–289.
21. *Simonsen L., Dalton M., Breiman R.F. et al.* Evaluation of the magnitude of the 1993 Hantavirus outbreak in the Southwestern United States // J. Infect. Dis. — 1995. — V. 172. — P. 729–733.
22. *Song W., Torrez-Martinez N., Irwin W. et al.* Isla Vista virus: a genetically novel hantavirus of the California vole Microtus californicus // J. Gen. Virol. — 1995. — V. 76. — P. 3195–3199.
23. *Travassos da Rosa E.S., Sampaio de Lemos E.R., de Almeida Medeiros D.B. et al.* Hantaviruses and Hantavirus pulmonary syndrome, Maranhao, Brazil // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 12. — P. 1952–1955.
24. *Travassos da Rosa E.S., Medeiros D.B., Nunes M.R. et al.* Pygmy rice rat as potential host of Castelo dos Sonhos Hantavirus // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 8. — P. 1527–1530.
25. *Torres-Perez F., Wilson L., Collinge S.K. et al.* Sin Nombre virus infection in field workers, Colorado, USA // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 2. — P. 308–310.

2.3.11.2. Вирусные зоонозные инфекции, связанные с летучими мышами

2.3.11.2.1. Филовирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.1.4)

2.3.11.2.1.1. Геморрагическая лихорадка Марбург (*Львов Д.К.*)

Марбургвирус озера Виктория (LVMARV — Lake Victoria marburgvirus) относится к роду *Marburgvirus* сем. *Filoviridae*, включающему два фенотипа: Мусоке (LVMARV-Musoke) (Кения, 1980) и вирус Равн (RAVV — Ravn virus) (Кения, 1987) [5, 6].

Возбудитель впервые выделен R. Siegert и соавт. в 1967 г. от больного лабораторного работника, заразившегося в г. Марбург (Германия) при получении клеточных культур из органов внешне здоровых африканских зелёных мартышек (*Cercopithecus aethiops*) из Уганды [1].

Инкубационный период 2–20 сут (в среднем 4–7 сут). Начало острое, с подъёма температуры тела, сильной головной боли, рвоты, диареи, конъюнктивита. На 5–7-е сутки болезни появляются характерная пятнисто-папулёзная и гемморгическая сыпь (сначала вокруг волосяных фолликулов на конечностях, позднее — на лице и туловище), кровотечения (ЖКТ, носовые, маточные). У большинства больных выражены явления пневмонии, гепатита, панкреатита, реже — менингита, энцефалита, орхита, миокардита, течение обычно двухволновое. Период реконвалесценции около 1 мес. Летальность около 24% [2, 7, 8]. Описаны случаи заражения здоровых от больных. Доказана возможность заражения половым путём через 83 сут после заболевания, причём возбудитель выделен из спермы. Показана возможность аэрозольного заражения. Лабораторное заражение возникало в Германии, Югославии, ЮАР. Эндемичная территория включает Центральную, Восточную, Южную Африку [8]. В 1975–1987 гг. спорадическая заболеваемость возникала в ЮАР и Кении (1980, 1988). Вспышки отмечены в Демократической Республике Конго (1998–200), Анголе (2004–2005), Уганде (2007) [8, 10], откуда вирус был занесен в Нидерланды [3, 8]. Заболевания в эндемичных районах нередко связаны с посещением пещер, где находятся дневки летучих мышей. При оследовании летучих мышей в Кении методом ОТ-ПЦР вирусная РНК выявлена в печени, селезёнке, лёгких внешне здоровых *Rousettus aegyptiacus* [6]. Сходные результаты получены в Габоне, Уганде, где положительные находки также обнаружены до 3% у *Miniopterus inflatus* и *Rhinolophus eloquens* [9]. Природный резервуар вируса, помимо обезьян, включает летучих мышей [6, 9]. Пять из шести макак-резусов оказались в эксперименте защищенными через 30 мин после заражения рекомбинантной живой аттенуированной вакциной на основе вируса везикулярного стоматита [3].

Для диагностики применяется ИФА, а также ОТ-ПЦР [5]. Вирус рассматривается в качестве одного из потенциальных кандидатов для использования в качестве биологического оружия [4, 7].

Литература

1. *Львов Д.К., Клименко С.С., Гайдамович С.Я.* Арбовирусы и арбовирусные инфекции. — М.: Медицина, 1989. –336 с.
2. *Чепурнов А.А., Федосова Н.И., Егоричева И.Н. и др.* Разработка метода экспресс-выявления антител и антигена вируса Эбола // Вопр. вирусол. — 2007. — № 3. — С. 41–43.
3. *Bausch D.G., Sprecher A.G., Jeffs B. et al.* Treatment of Marburg and Ebola hemorrhagic fevers: a strategy for testing new drugs and vaccines under outbreak conditions // Antiviral Res. — 2008. — V. 78. — № 1. — P. 150–161.
4. *Geisbert T.W., Hensley L.E., Geisbert J.B. et al.* Postexposure treatment of Marburg virus infection // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 7. — P. 1119–1122.
5. *Ksiazek T.G., Rollin P.E., Jahrling P.B. et al.* Enzyme immunosorbent assay for Ebola virus antigens in tissues of infected primates // J. Clin. Microbiol. — 1992. — V. 30. — P. 947–950.
6. *Kuzmin I.V., Niezgoda M., Franka R. et al.* Marburg virus in fruit bat, Kenya // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 2. — P. 352–354.
7. *Sanchez A., Geisbert T.W., Feldman H.* Filoviridae: Marburg and Ebola viruses // In: Fields Virology / Eds. D.M. Knipe, P.M. Howley, D.E. Griffin et al. — 5th ed. — Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006. — P. 1409–1448.
8. *Timen A., Koopmans M.P., Vossen A.C. et al.* Response to imported case of Marburg hemorrhagic fever, the Netherland // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 8. — P. 1171–1175.
9. *Towner J.S., Amman B.R., Sealy T.K. et al.* Isolation of genetically diverse Marburg viruses from Egyptian fruit bats // PLoS Pathog. — 2009. — V. 5. — № 7. — P. e1000536.
10. *World* Health Organization. Outbreak of Marburg haemorrhagic fever: Uganda, June–August, 2007 // Wkly Epidemiol. Rec. — 2007. — V. 82. — № 43. — P. 381–384.

2.3.11.2.1.2. Геморрагическая лихорадка Эбола (*Львов Д.К.*)

Возбудитель относится к сем. *Filoviridae* роду *Ebolavirus*, включающему вирусы Леса Тай (TAFV — Tai Forest ebolavirus) (Кот-д'Ивуар, 1994); Рестон (RESTV — Reston ebolavirus) (США, штат Пенсильвания, 1989); Судан (SUDV — Sudan ebolavirus) (Судан, пров. Бонифация, 1976); Заир (ZEBOV — Zaire ebolavirus) (Заир, 1976); Бундибугё (BDBV — Bundibugyo virus) (Уганда, округ Бундибугё, 2009) [29, 32].

BDBV вызывает в 34% летальный исход, что несколько ниже в сравнении с ZEBOV [17, 29, 32], заражение которым, так же как и SUDV, сопровождается 53–90% летальностью [34]. Сообщается о гибели от вируса 5 тыс. горилл [7]. До 4% летучих мышей из Габона имеют АТ к вирусу ZEBOV. Предполагается, что летучие мыши служат резервуаром и других эболавирусов [16, 24]. Для RESTV получены данные о возможной роли свиней в его резервации [6].

Возбудитель впервые выделен осенью 1976 г. во время обширных вспышек на территории около 3000 км^2 в экваториальных провинциях с дождевыми лесами в Судане (350 случаев) и Заире (280 случаев) геморрагического заболевания с летальностью 50–90% [2, 4, 9, 10, 15, 27]. Позднее выявлены вспышки и установлена циркуляция вируса в Заире [21], Кении [21, 27], Кот-д'Ивуаре [8], Габоне [11], Республике Конго [23], Уганде [9], где крупные вспышки SUDV возникли в 2009 и 2011 г. [26]. Вариант вируса RESTV со значительно меньшей патогенностью обнаружен у обезьян Юго-Восточной Азии — в Индонезии, в Бангладеш, на Филиппинах и в Папуа-Новой Гвинее [21, 31]. Занос вируса Рестон с импортируемыми обезьянами выявлен в США. Патогенность этого вируса существенно ниже [19]. Патогенный вариант с больными людьми был занесен в ЮАР из Габона [2]. Описаны регулярные внутригоспитальные вспышки заболевания среди медицинского персонала и случаи лабораторного заражения [1, 9].

Природный цикл циркуляции вируса до сих пор неизвестен, но не вызывает сомнения возможность заражения в природных условиях человекообразных обезьян — шимпанзе и горилл, у которых наблюдается высокая смертность. Именно поэтому их нельзя расценивать в качестве природного резервуара возбудителя [8, 22, 23]. При экспериментальном заражении крово-

сосущих членистоногих переносчиков и растений получены отрицательные результаты [25]. Из млекопитающих обсуждается возможная роль в качестве природного резервуара насекомоядных (*Insectivora*: *Soricidae* (землеройки)), летучих мышей (*Chiroptera*: *Pteropodidae*, *Emballonuridae*, *Nicteridae*, *Rhinolophidae*, *Vespertionidae*, *Molossidae*), грызунов (*Rodentia*: *Sciuridae* (белки), *Muridae* (мыши, крысы), *Anomaluridae* (чешуйчатохвостые белки), *Myoxidae* (сони)) [22].

Вирус, как и другие возбудители геморрагических лихорадок, включен в список кандидатов для использования в качестве биологического оружия [8]. Легко осуществляется внутригоспитальная инфекция с передачей вируса от человека к человеку.

Инкубационный период в среднем 6,3 сут, при контактных случаях — 9,3 сут, (наименьший — 1–2 сут, наибольший — до 20 сут) Клиническая картина сходна с лихорадкой Марбург, но протекает тяжелее [27]. Основная симптоматика включает астению, тошноту, рвоту, абдоминальную боль, артралгию, макулопапулёзную сыпь на сгибательных поверхностях предплечий и верхних частях голени. У половины больных развивается геморрагический синдром с носовыми, вагинальными, гастроинтестинальными кровотечениями, кровью в моче. Большинство больных умирают в состоянии ступора с явлениями интоксикационного шока. Причину гибели связывают с развитием ДВС-синдрома, отёка лёгких и головного мозга [2, 9, 15]. Спасение больных зависит от раннего применения иммунной плазмы и специфических противовирусных иммуноглобулинов [2, 27]. Введение препаратов по схеме экстренной профилактики защищает в экспериментах на животных от заражения в дозе 10–30 LD50 вирулентного вируса [2]. При экспериментальной инфекции на обезьянах использован комплекс медикаментозных препаратов, направленных на коррекцию вторичного иммунодефицита (ИЛ-2, Т-активин, ларифан, иммоветин), геморрагического и ДВС-синдрома (ε-аминокапроновая кислота, олифен (реополиглюкин) с подключением одного из фторхинолонов — ципрофлоксацина) [3]. Разрабатываются экспериментальные образцы инактивированной вакцины, защищающие в эксперименте на низших обезьянах до 100% заражённых животных [2].

Для диагностики используется ИФА для выявления антигена и специфических противовирусных АТ [2, 5, 12, 14]. Их чувствительность не ниже 95% при обнаружении АТ, а для определения антигена — не менее 4,5 lgБОЕ/мл [2, 3]. Комплексные схемы и методы диагностики, экстренной профилактики и лечения включены в методические указания МУ 3.4.1028-01 для специалистов санитарно-эпидемиологической службы и противочумных учреждений Минздравсоцразвития Российской Федерации [2]. Сообщается о положительных результатах 1-й фазы клинических испытаний ДНК-вакцины [18], разрабатываются и другие типы вакцин [30]. Изучаются подходы к лечению [33]. Работа с вирусом проводится в условиях высшего — первого уровня биологической защиты — 4 уровня по международной классификации [13].

Литература

1. *Акинфеева Л.А., Аксенова О.И., Василевич И.В. и др.* Случай вирусной геморрагической лихорадки Эбола // Эпидемиол. и инф. бол. — 2005. — Т. 3. — № 1. — С. 85–89.
2. *Борисевич И.В., Маркин В.А., Фирсова И.В. и др.* Эпидемиология, профилактика, клиника и лечение геморрагических лихорадок (Марбург, Эбола, Ласса и боливийской) // Вопр. вирусол. — 2006. — № 5. — С. 8–6.
3. *Борисевич И.В., Михайлов В.В., Потрываева Н.В.* Разработка иммуноферментной тест-системы для определения антигена вируса Эбола // Вопр. вирусол. — 1996. — № 5. — С. 232–234.
4. *Львов Д.К., Клименко С.С., Гайдамович С.Я.* Арбовирусы и арбовирусные инфекции. — М.: Медицина, 1989. — 336 с.
5. *Чепурнов А.А., Федосова Н.И., Егоричева И.Н. и др.* Разработка метода экспресс-выявления антител и антигена вируса Эбола // Вопр. вирусол. — 2007. — № 3. — С. 41–43.
6. *Barrette R.W., Metwally S.A., Rowland J.M. et al.* Discovery of swine as a host for the Reston Ebolavirus // Science. — 2009. — V. 325. — № 5937. — P. 204–206.
7. *Bermejo M., Rodriguez-Teijeiro J.D., Illera G. et al.* Ebola outbreak killed 5000 gorillas // Science. — 2006. — V. 314. —№ 5805. — P. 1564.

8. *Borio L., Inglesby T., Peters C.J. et al.* Hemorragic fever viruses as biological weapons // JAMA. — 2003. — V. 287. — P. 2391–2405.
9. *Formenty P., Boesch C., Wyers M. et al.* Ebola virus outbreak among wild chimpanzees living in a rain forest of Cote d'Ivoire // J. Infect. Dis. — 1999. — V. 179 (Suppl. 1). — P. 120–126.
10. *Francesconi P., Yoti Z., Declich S. et al.* Ebola hrmorragic fever transmission and risk factors of contacts, Uganda // Emerg. Infect. Dis. — 2003. — V. 9. — № 11. — P. 1430–1437.
11. *Georges A.J., Leroy E.M., Renat A.F. et al.* Ebola hemorrhagic fever // J. Infect. Dis. — 1999. — V. 179. — Suppl. 1. — P. 65–75.
12. *Georges-Courbot M.C., Sanchez A., Lu C.Y. et al.* Isolation and phylogenetic characterization of Ebola viruses causing different outbreaks in Gabon // Emerg. Infect. Dis. — 1997. — V. 3. —№ 1. — P. 59–62.
13. *Kortepeter M.G., Martin J.W., Rusnak J.M. et al.* Managing potential laboratory exposure to Ebola virus by using a patient biocontainment care unit // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. —№ 6. — P. 881–887.
14. *Ksiazek T.G., Rollin P.E., Jahrling P.B. et al.* Enzyme immunosorbent assay for Ebola virus antigens in tissues of infected primates // J. Clin. Microbiol. — 1992. — V. 30. — P. 947–950.
15. *Leroy E.M., Baize S., Lu C.Y. et al.* Diagnosis of Ebola haemorhragic fever by RT-PCR in an epidemic setting // J. Med. Virol. — 2000. — V. 60. — P. 463–462.
16. *Leroy E.M., Kumulungui B., Pourrut X. et al.* Fruit bats as reservoirs of Ebola virus // Nature. — 2005. — V. 438. —№ 7068. — P. 575–576.
17. *MacNeil A., Farnon E.C., Wamala J. et al.* Proportion of deaths and clinical features in Bundibugyo Ebola virus infection, Uganda // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. —№ 12. — P. 1969–1972.
18. *Martin J.E., Sullivan N.J., Enama M.E. et al.* A DNA vaccine for Ebola virus is safe and immunogenic in a phase I clinical trial // Clin. Vaccine Immunol. — 2006. — V. 13. —№ 11. — P. 1267–1277.
19. *Morikawa S., Saijo M., Kurane I.* Current knowledge on lower virulence of Reston Ebola virus (in French: Connaissances actuelles sur la moindre virulence du virus Ebola Reston) // Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis. — 2007. — V. 30. —№ 5–6. — P. 391–398.
20. *Olival K.J., Islam A., Yu M. et al.* Ebola virus antibodes in fruit bats, Bangladesh // Emerg. Infect. Dis. — 2013. — V. 19. — № 2. — P. 270–273.
21. *Peters C.J., Sanchez A., Feldman H. et al.* Filoviruses as emerging pathogens // Semin.Virol. — 1994. — V. 5. — P. 147–154.
22. *Peterson A., Bauer J.T., Mills J.N.* Ecologic and geographic distribution of Filovirus disease // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — V. 10. —№ 1. — P. 40–47.
23. *Peterson A.T., Carroll D.S., Mills J.N. et al.* Potential mammalian Flavivirus reservoirs // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — V. 10. —№ 12. — P. 2073–2081.
24. *Pourrut X., Souris M., Towner J.S. et al.* Large serological survey showing cocirculation of Ebola and Marburg viruses in Gabonese bat populations, and a high seroprevalence of both viruses in Rousettus aegyptiacus // BMC Infect. Dis. — 2009. — V. 9. — P. 159.
25. *Rouquet P., Froment J.M., Bermejo M. et al.* Wild animals mortality monitoring and human Ebola outbreaks, Gabon and Republic of Congo, 2001–2003 // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 2. — P. 283–290.
26. *Shoemaker T., MacNeil A., Balinandi S. et al.* Reemerging Sudan Ebola virus disease in Uganda, 2011 // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 9. — № 2. — P. 1480–1483.
27. *Swanepoel R., Leman P.A., Burt F.J. et al.* Experimental inoculation of plants and animals with Ebola virus // Emerg. Infect. Dis. — 1996. — V. 2. — P. 321–325.
28. *Taniguchi S., Watanabe S., Masangkay J.S. et al.* Reston Ebolavirus antibodies in bats, the Philippines // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 8. — P. 1559–1560.
29. *Towner J.S., Sealy T.K., Khristova M.L. et al.* Newly discovered Ebola virus associated with hemorrhagic fever outbreak in Uganda // PLoS Pathog. — 2008. — V. 4. — № 11. — e1000212.
30. *Tuffs A.* Experimental vaccine may have saved Hamburg scientist from Ebola fever // BMJ. — 2009. — V. 338. — b1223.
31. *Viral* hemorrhagic fevers. Report of WHO Expert Comn. Techn.Rep. — № 721. — Geneva: WHO, 1985. — 126 p.
32. *Wamala J.F., Lukwago L., Malimbo M. et al.* Ebola hemorrhagic fever associated with novel virus strain, Uganda, 2007–2008 // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 7. — P. 1087–1092.
33. *Warfield K.L., Swenson D.L., Olinger G.G. et al.* Gene-specific countermeasures against Ebola virus based on antisense phosphorodiamidate morpholino oligomers // PLoS Pathog. — 2006. — V. 2. — № 1. — P. e1.
34. *Wauquier N., Becquart P., Gasquet C. et al.* Immunoglobulin G in Ebola outbreak survivors, Gabon // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 7. — P. 1136–1137.

2.3.11.2.2. Парамиксовирусные инфекции (см. пар. 1.2.2.1.2)

2.3.11.2.2.1. Нипах – парамиксовирусный энцефалит (*Львов Д.К.*)

Вирус Нипах (NiV — Nipah virus) относится к сем. *Paramyxoviridae* роду *Henipavirus* (см.

пар. 1.2.2.1.2). Этот вирус впервые описан во время обширной эпидемии с энцефалитом с 40% летальностью в 1998–1999 гг. в Малайзии и Сингапуре [5, 7, 36]. Заболевшие люди были эпидемиологически связаны с больными свиньями. Эпидемия закончилась после уничтожения около 1 млн свиней [6]. С тех пор в Сингапуре не выявлялись заболевания людей. Но вспышки почти ежегодно возникали в Бангладеш, Малайзии и Индии [2, 4, 9, 18, 24], где была установлена передача инфекции от человека к человеку [3, 4, 15, 18, 23, 28, 34] и через продукты питания [25]. Вирусологические и серологические данные свидетельствуют об основном значении летучих мышей рода *Pteropus* в качестве природного резервуара вируса [8, 12, 13, 19, 31–33]. Изолированные от летучих мышей штаммы были практически идентичны штаммам от людей и свиней [1, 8]. У летучих мышей не выявляются клинические признаки заболевания [37], а свиньи погибают в 10–15% случаев [37]. Высокочувствительны к вирусу сирийские хомяки [38]. У кошек и собак развивается тяжёлая инфекция с симптомами респираторного заболевания и системными поражениями [27, 29]. При экспериментальном внутривенном заражении беличьих обезьян развивается тяжёлое заболевание с респираторной и неврологической симптоматикой и высокой летальностью [26].

Работа с возбудителем может проводиться в лабораторных помещениях с первым уровнем биозащиты (BSL-4) [26].

Заболеваемость сопровождалась 75–90% летальностью [15, 22]. Выявлены существенные генетические отличия штаммов из Бангладеш и Малайзии [2, 4, 21]. Клинически заболевание проявляется в виде атипичной пневмонии с симптомами тяжёлого поражения ЦНС с летальным исходом [7, 11, 17, 35, 38].

Для диагностики используются ОТ-ПЦР-РВ и другие методы [10]. Разрабатываются экспериментальные методы профилактики и лечения инфекции [14]. Серологическое обследование летучих мышей выявило положительные находки в Китае, Камбодже, в Западной Африке, на Мадагаскаре [16, 20, 30].

Литература

1. *AbuBakar S., Chang L.Y., Ali A.R. et al.* Isolation and molecular identification of Nipah virus from pigs // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — V. 10. — № 12. — P. 2228–2230.
2. *Arankalle V.A., Bandyopadhyay B.T., Ramdasi A.Y. et al.* Genomic characterization of Nipah virus, West Bengal, India // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 5. — P. 907–909.
3. *Blum L.S., Khan R., Nahar N. et al.* In-depth assessment of an outbreak of Nipah encephalitis with person-to-person transmission in Bangladesh: implications for prevention and control strategies // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 2009. — V. 80. — № 1. — P. 96–102.
4. *Chadha M.S., Comer J.A., Lowe L. et al.* Nipah virus-associated encephalitis outbreak, Siliguri, India // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 2. — P. 235–240.
5. *Chan K.P., Rollin P.E., Ksiazek T.G. et al.* A survey of Nipah virus infection among various risk groups in Singapore // Epidemiol. Infect. — 2002. — V. 128. — № 1. — P. 93–98.
6. *Chua K.B.* Nipah virus outbreak in Malaysia // J. Clin. Virol. — 2003. — V. 26. — № 3. — P. 265–275.
7. *Chua K.B., Bellini W.J., Rota P.A. et al.* Nipah virus: a recently emergent deadly paramyxovirus // Science. — 2000. — V. 288. — № 5470. — P. 1432–1435.
8. *Chua K.B., Koh C.L., Hooi P.S. et al.* Isolation of Nipah virus from Malaysian Island flying-foxes // Microbes Infect. — 2002. — V. 4. — № 2. — P. 145–151.
9. *Clayton B.A., Middleton D., Bergfeld J. et al.* Transmission routes for nipah virus from Malaysia and Bangladesh // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 12. — P. 1983–1993.
10. *Daniels P., Ksiazek T., Eaton B.T.* Laboratory diagnosis of Nipah and Hendra virus infections // Microbes Infect. — 2001. — V. 3. — № 4. — P. 289–295.
11. *Eaton B.T., Mackenzie J.S., Wang L.F. et al.* Henipaviruses // In: Fields Virology / Eds. D.M. Knipe, D.E. Griffin, R.A. Lamb et al. — 5th ed. — Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. — P. 1587–1600.
12. *Epstein J.H., Field H.E., Luby S. et al.* Nipah virus: impact, origins, and causes of emergence // Curr. Infect. Dis. Rep. — 2006. — V. 8. — № 1. — P. 59–65.
13. *Epstein J.H., Prakash V., Smith C.S. et al.* Henipavirus infection in fruit bats (Pteropus giganteus), India // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 8. — P. 1309–1311.
14. *Guillaume V., Contamin H., Loth P. et al.* Antibody prophylaxis and therapy against Nipah virus infection in hamsters // J. Virol. — 2006. — V. 80. — № 4. — P. 1972–1978.
15. *Gurley E.S., Montgomery J.M., Hossain M.J. et al.* Person-to-person transmission of Nipah virus in a Bang-

ladeshi community // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — № 7. — P. 1031–1037.
16. *Hayman D.T., Suu-Ire R., Breed A.C. et al.* Evidence of Henipavirus infection in West African fruit bats // PLoS One. — 2008. — V. 3. — № 7. — e2739.
17. *Hossain M.J., Gurley E.S., Montgomery J.M. et al.* Clinical presentation of Nipah virus infection in Bangladesh // Clin. Infect. Dis. — 2008. — V. 46. — № 7. — P. 977–984.
18. *International* Centre for Diarrheal Diseases Research Bangladesh. Nipah outbreak in Faridpur District, Bangladesh // Health and Science Bull. — 2010. — V. 8. — P. 6–11.
19. *Johara M.Y., Field H., Rashdi A.M. et al.* Nipah virus infection in bats (order Chiroptera) in peninsular Malaysia // Emerg. Infect. Dis. — 2001. — V. 7. — № 3. — P. 439–441.
20. *Li Y., Wang J., Hickey A.C. et al.* Antibodies to Nipah or Nipah-like viruses in bats, China // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 12. — P. 1974–1976.
21. *Lo M.K., Lowe L., Hummel K.B. et al.* Characterization of Nipah virus from outbreaks in Bangladesh, 2008–2010 // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 2. — P. 248–255.
22. *Lo M.K., Rota P.A.* The emergence of Nipah virus, a highly pathogenic paramyxovirus // J. Clin. Virol. — 2008. — V. 43. — № 4. — P. 396–400.
23. *Luby S.P., Gurley E.S., Hossain M.J.* Transmission of human infection with Nipah virus // Clin. Infect. Dis. — 2009. — V. 49. — № 11. — P. 1743–1748.
24. *Luby S.P., Hossain M.J., Gurley E.S. et al.* Recurrent zoonotic transmission of Nipah virus into humans, Bangladesh, 2001–2007 // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 8. — P. 1229–1235.
25. *Luby S.P., Rahman M., Hossain M.J. et al.* Foodborne transmission of Nipah virus, Bangladesh // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 12. — P. 1888–1894.
26. *Marianneau P., Guillaume V., Wong T. et al.* Experimental infection of squirrel monkeys with Nipah virus // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 3. — P. 507–510.
27. *Mills J.N., Alim A.N., Bunning M.L. et al.* Nipah virus infection in dogs, Malaysia, 1999 // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 6. — P. 950–952.
28. *Montgomery J.M., Hossain M.J., Gurley E. et al.* Risk factors for Nipah virus encephalitis in Bangladesh // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 10. — P. 1526–1532.
29. *Mungall B.A., Middleton D., Crameri G. et al.* Feline model of acute nipah virus infection and protection with a soluble glycoprotein-based subunit vaccine // J. Virol. — 2006. — V. 80. — № 24. — P. 12293–12302.
30. *Olson J.G., Rupprecht C., Rollin P.E. et al.* Antibodies to Nipah-like virus in bats (Pteropus lylei), Cambodia // Emerg. Infect. Dis. — 2002. — V. 8. — № 9. — P. 987–988.
31. *Rahman S.A., Hassan S.S., Olival K.J. et al.* Characterization of Nipah virus from naturally infected Pteropus vampyrus bats, Malaysia // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 12. — P. 1990–1993.
32. *Rahman S.A., Hassan L., Epstein J.H. et al.* Risk factors for Nipah virus infection among Pteropid bats Peninsular Malaysia // Emerg. Infect. Dis. — 2013. — V. 19. — № 1. — P. 51–60.
33. *Reynes J.M., Counor D., Ong S. et al.* Nipah virus in Lyle's flying foxes, Cambodia // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — № 7. — P. 1042–1047.
34. *Sazzad H.M.S., Hassain M.J., Gurley E.S. et al.* Nipah virus infection outbreak with nosomial and corpse-to-human transmission, Bangladesh // Emerg. Infect. Dis. — 2013. —V. 19. — № 2. — P. 210–217.
35. *Sejvar J.J., Hossain J., Saha S.K. et al.* Long-term neurological and functional outcome in Nipah virus infection // Ann. Neurol. — 2007. — V. 62. — № 3. — P. 235–242.
36. *Tambyah P.A., Tan J.H., Ong B.K. et al.* First case of Nipah virus encephalitis in Singapore // Intern. Med. J. — 2001. — V. 31. — № 2. — P. 132–133.
37. *Weingartl H., Czub S., Copps J. et al.* Invasion of the central nervous system in a porcine host by Nipah virus // J. Virol. — 2005. — V. 79. — № 12. — P. 7528–7534.
38. *Wong K.T., Shieh W.J., Kumar S. et al.* Nipah virus infection: pathology and pathogenesis of an emerging paramyxoviral zoonoses // Amer. J. Pathol. — 2002. — V. 161. — № 6. — P. 2153–2167.

2.3.11.2.2.2. Хендра – парамиксовирусный энцефалит (*Львов Д.К.*)

Вирус Хендра (HeV — Hendra virus) относится к сем. *Paramyxoviridae* подсем. *Paramyxovirinae*, роду *Henipavirus*, куда также входит близкий вирус Нипах (см. пар. 2.3.11.2.2.1). В середине 1990-х годов вирус проявил себя в качестве нового зоонозного патогена. Его природным резервуаром являются летучие мыши, от которых заражаются лошади с дальнейшей передачей вируса людям [13, 14, 17, 21]. Первые случаи заболевания людей обнаружены в предместье города Брисбен в Квинсленде (Австралия). Болели ветеринарные работники, имевшие контакт с заболевшими лошадями. Половина из заболевших ветеринаров погибли [4, 8, 14, 15]. Заболеваемость регистрировалась и в последующие годы, вплоть до 2008–2011 гг., захватывая и новые территории Австралии — Новый Южный Уэльс [5, 24], с вовлечением в эпидемический процесс собак [19]. У 35% заболев-

ших людей развивался тяжело протекавший респираторный синдром [12]. Выявлены свыше 30 эпизоотических вспышек среди лошадей, из них в 12 случаях вовлекались люди после тесного контакта с заболевшими животными с 50% летальностью [6, 11, 15]. Инкубационный период у людей — 7–8 сут [15], у лошадей развивается тяжёлое заболевание с лихорадкой, респираторным синдромом, преобладанием неврологической симптоматики и частым летальным исходом [4, 10]. При экспериментальном заражении лошадей через нос вирус выделяли до 2 дней из носоглоточного содержимого, и клиническая симптоматика проявлялась на 6–7-е сутки после инокуляции.

Природные резервуары вируса — летучие мыши рода *Pteropus* [1, 4, 7, 18, 22], от которых выделены и другие вирусы: Нипах — в Юго-Восточной Азии; Тиомин (*Rubulavirus*) — в Малайзии [23], Пулау [16]; Нельсон-Бэй — в Австралии [2], Мелака, Кампар от больных людей с респираторным заболеванием [2], ортореовирус [20]. АТ к вирусу Хендра обнаружены у 55% обследованных летучих мышей *Pteropus sp*. на Мадагаскаре [9], в Папуа-Новой Гвинее [1] и в 25% на огромной территории на восточном, западном и северном побережьях Австралии [11]. Штаммы вируса, изолированные в различных точках и в разное время, не имеют принципиальных генетических отличий [11].

Для диагностики применяется ОТ-ПЦР [15]. Для лечения используется внутривенное введение рибавирина (30 мг/кг в первой дозе, затем 15 мг/кг каждые 6 ч до 4 сут, позднее 8 мг/кг каждые 8 ч, а также аспирин 100 мг/сут) и дексаметазон (4 мг каждые 6 ч). Но несмотря на лечение, один из двух больных погиб на 40-е сутки болезни [15]. Разработана экспериментальная вакцина для иммунизации ветеринарных работников [12, 18], работа с вирусом проводится в помещениях с первым уровнем биозащиты (4-й уровень по международной классификации) [10].

Литература

1. *Breed A.C., Yu M., Barr J.A. et al.* Prevalence of Henipavirus and Rubulavirus antibodies in Pteropid bats, Papua New Guinea // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 12. — P. 1997–1999.
2. *Chua K.B., Crameri G., Hyatt A. et al.* A previously unknown Reovirus of bat origin is associated with an acute respiratory disease in humans // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2007. — V. 104. — № 27. — P. 11424–11429.
3. *Feldman K.S., Foord A., Heine H.G. et al.* Design and evaluation of consensus PCR assays for Henipaviruses // J. Virol. Methods. — 2009. — V. 161. — № 1. — P. 52–57.
4. *Field H.E., Breed A.C., Shield J. et al.* Epidemiological perspectives on Hendra virus infection in horses and flying foxes // Aust. Vet. J. — 2007. — V. 85. — № 7. — P. 268–270.
5. *Field H., Schaaf K., Kung N. et al.* Hendra virus outbreak with novel clinical features, Australia // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 2. — P. 338–340.
6. *Guillaume V., Wong K.T., Looi R.Y. et al.* Acute Hendra virus infection: analysis of the pathogenesis and passive antibody protection in the hamster model // Virology. — 2009. — V. 387. — № 2. — P. 459–465.
7. *Halpin K., Young P.L., Field H.E. et al.* Isolation of Hendra virus from Pteropid bats: a natural reservoir of Hendra virus // J. Gen. Virol. — 2000. — V. 81. — № 8. — P. 1927–1932.
8. *Hanna J.N., McBride W.J., Brookes D.L. et al.* Hendra virus infection in a veterinarian // Med. J. Aust. — 2006. — V. 185. — № 10. — P. 562–564.
9. *Iehle C., Razafitrimo G., Razainirina J. et al.* Henipavirus and Tioman virus antibodies in Pteropodid bats, Madagascar // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — № 1. — P. 159–161.
10. *Marsh G.A., Haining J., Hancock T.J. et al.* Experimental infection of horses with Hendra virus/Australia/horse/2008/Redlands // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — № 12. — P. 2232–2238.
11. *Marsh G.A., Todd S., Foord A. et al.* Genome sequence conservation of Hendra virus isolates during spillover to horses, Australia // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 11. — P. 1767–1769.
12. *Mendez D.H., Judd J., Speare R.* Unexpected result of Hendra virus outbreaks for veterinarians, Queensland, Australia // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 1. — P. 83–85.
13. *Murray K., Rogers R., Selvey L. et al.* A novel Morbillivirus pneumonia of horses and its transmission to humans // Emerg. Infect. Dis. — 1995. — V. 1. — № 1. — P. 31–33.
14. *O'Sullivan J.D., Allworth A.M., Paterson D.L. et al.* Fatal encephalitis due to novel Paramyxovirus transmitted from horses // Lancet. — 1997. — V. 349. — № 9045. — P. 93–95.
15. *Playford E.G., McCall B., Smith G. et al.* Human Hendra virus encephalitis associated with equine outbreak, Australia, 2008 // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 2. — P. 219–223.

16. *Pritchard L.I., Chua K.B., Cummins D. et al.* Pulau virus; a new member of the Nelson Bay Orthoreovirus species isolated from fruit bats in Malaysia // Arch. Virol. — 2006. — V. 151. — № 2. — P. 229–239.
17. *Symons R.* Canine case of Hendra virus and Hendra virus vaccine // Aust. Vet. J. — 2011. — V. 89. — № 10. — P. 24.
18. *Selvey L., Sheridan J.* Outbreak of Severe Respiratory Disease in Humans and Horses Due to a Previously Unrecognized Paramyxovirus // J. Travel. Med. — 1995. — V. 2. — № 4. — P. 275.
19. *Sendow I., Field H.E., Curran J. et al.* Henipavirus in Pteropus vampyrus bats, Indonesia // Emerg Infect Dis. — 2006. — V. 12. — № 4. — P. 711–712.
20. *Thalmann C.M., Cummins D.M., Yu M. et al.* Broome virus, a new fusogenic Orthoreovirus species isolated from an Australian fruit bat // Virology. — 2010. — V. 402. — № 1. — P. 26–40.
21. *Williamson M.M., Hoper P.T., Selleck P.W. et al.* Transmission studies of Hendra virus (equine Morbillivirus) in fruit bats, horses and cats // Aust. Vet. J. — 1998. — V. 76. — № 12. — P. 813–818.
22. *Wong S., Lau S., Woo P., Yuch P.* Bats as a continuing source of emerging infections in humans // Rev. Med. Virol. — 2007. — V. 17. — № 2. — P. 67–91.
23. *Yaiw K.C., Crameri G., Wang L. et al.* Serological evidence of possible human infection with Tioman virus, a newly described Paramyxovirus of bat origin // J. Infect. Dis. — 2007. — V. 196. — № 6. — P. 884–886.
24. *Young J.R., Selvey C.E., Symons R.* Hendra virus // Med. J. Aust. — 2011. — V. 195. — № 5. — P. 250–251.

2.3.11.3. Вирусные зоонозные инфекции с контактной передачей

2.3.11.3.1. Бешенство (см. пар. 1.2.2.1.3)

(*Грибенча С.В., Львов Д.К.*)

Этиология. Бешенство — острое нейровирусное заболевание, передаваемое человеку через укус лисы, собаки, волка и других плотоядных животных, заражённых в природе, в свою очередь, также через укус.

Вирус бешенства (ВБ) (*Mononegavirales*, *Rabdoviridae*, *Lyssavirus*) — единственный из известных представителей царства *Virae*, который поражает всех теплокровных животных, в том числе человека, в глобальном масштабе с летальностью 100%.

Род *Lyssavirus* объединяет 7 генотипов и 4 неклассифицированных вируса (см. пар. 1.2.2.1.3). Первый генотип включает вирусы «классического» бешенства, обозначенные как штаммы уличного (дикого) ВБ (в том числе вирусы «дикования», или арктического бешенства), выделенные от наземных млекопитающих, насекомоядных, плодоядных и кровососущих летучих мышей, а также фиксированные (вакцинные) ВБ. Эти вирусы широко распространены в Европе, Азии, Северной и Южной Америке, а также Африке. Второй генотип (Лагос-Бат) включает вирусы, изолированные от плодоядных летучих мышей, собак и кошек в Центральной и Южной Африке. На данный момент нет информации о патогенности этих вирусов для человека. Третий генотип (Мокола) выделен от землероек, человека, собак и кошек в Центральной и Южной Африке. Четвёртый генотип (Дувенхаге) выявлен от человека, укушенного летучей мышью, и летучих мышей в Южной Африке и Зимбабве. Пятый генотип (лиссавирус европейских летучих мышей 1-го типа) циркулирует в Европе, в том числе в европейской части России. Вирус был изолирован от 11-летней девочки, укушенной в губу летучей мышью [13]. Шестой генотип (лиссавирус европейских летучих мышей 2-го типа) циркулирует в Европе. Выделен также от человека в Финляндии и Шотландии. Седьмой генотип (лиссавирус австралийских летучих мышей) выделен также от 2 людей. Таким образом, из 7 генотипов рода *Lyssavirus*, экология 6 генотипов связана с летучими мышами. У вируса Мокола основной хозяин неизвестен. Только экология ВБ (1-й генотип лиссавирусов) связана как с плотоядными наземными животными, так и с летучими мышами. На данный момент нет достоверной информации (генетической) о возможности происхождения вариантов ВБ наземных хищников от вирусов летучих мышей или наоборот [3]. Тем не менее случаи интродукции вариантов вируса летучих мышей в популяцию наземных животных описаны и, таким образом, этот факт можно рассматривать как теоретически возможный вариант интродукции (или реинтродукции) рукокрылыми инфекции в регионах, свободных от бешенства наземных животных. Все лиссавирусы, кроме Лагос-Бат, вызывают у людей летальные энцефалиты, клинически

неотличимые (за исключением вируса Мокола). Секвенирование N- и G-белков лиссавирусов позволяет определить не только генотип, но также различные варианты в рамках одного генотипа, которые сформировались в процессе эволюции при последовательных пассажах вируса внутри одного вида животных и определённой географической зоны. Это положение относится в первую очередь к ВБ. Глобальный характер распространения и многогостальность рабической инфекции привели к формированию большого разнообразия вариантов ВБ: бешенство лис, собак, арктическое бешенство, бешенство скунсов, енотов, койотов, мангуст, летучих мышей (паралитическое бешенство) и др., а также их географические субварианты [16]. Важно подчеркнуть, что современные вакцины, приготовленные из штаммов ВБ, в антигенном отношении полностью «покрывают» не только большое разнообразие вариантов ВБ, циркулирующих на пяти континентах, но и являются также эффективными по отношению к вирусам других генотипов, входящих в первую филогенетическую группу (4, 5, 6-й и 7-й генотипы), несмотря на то что определённые отличия по G-белку и уровню защиты существуют [16]. Современные антирабические вакцины неэффективны только для лиссавирусов 2-го и 3-го генотипов (Лагос-Бат и Мокола), относящихся ко второй филогруппе, как наиболее отдалённые от ВБ в филогенетическом отношении. Гомология аминокислот G-белка этих вирусов не превышает 62% по отношению к ВБ.

Патогенез. Бешенство рассматривается как строгая нейроинфекция, при которой мишенью вируса является ЦНС. Заражение происходит главным образом через укус (около 99,5–99,8%) животного. Однако инфицирование возможно и без укуса: ослюнение слизистых, царапины, ссадины. Интактная, неповреждённая кожа непроницаема для ВБ. Поэтому ослюнение неповреждённых кожных покровов не представляет никакого риска инфицирования. Аэрозольные заражения установлены у человека и животных. Возможны два варианта развития вирусной инфекции после: 1) укуса; 2) инфицирования раны [4]. Первый — это репликация вируса в мышечных клетках до его контакта с нервной тканью. При этом экспериментально показано, что вирус обнаруживается в воротах инфекции до 2 мес. Возможность репликации вируса в мышечных клетках объясняется тем, что на G-белке расположен сайт (190–203 а.о.), имеющий сродство к НАХР, который в большом количестве находится на поверхности нейронов и мышечных клеток. При втором варианте вирионы после попадания в раны захватываются двигательными или чувствительными нервными окончаниями и транспортируются в ЦНС ретроградным потоком внутри аксоплазмы периферических нервов [4, 10]. Эти данные позволили научно обосновать новые, рекомендованные ВОЗ критерии определения категории тяжести укусов и тактику лечения, а также объясняют, почему так опасны трансдермальные укусы [16].

Современные критерии Комитета экспертов ВОЗ по бешенству для определения тяжести укусов сводятся к следующему.

1. Как известно, в дерме кожи расположены слой мышечных клеток, слой сплетений нервных окончаний и слой сплетений кровеносных сосудов. Поэтому при трансдермальном укусе или повреждении независимо от тяжести укусов вирус приходит в контакт с мышечными клетками или нервными окончаниями и развитие рабической инфекции начинается (происходит) по описанным выше вариантам или их комбинации. А критерием трансдермального укуса служит кровь (капля крови) как свидетельство повреждения дермального слоя кровеносных сосудов. Следовательно, любой укус с появлением крови независимо от места и тяжести укусов рассматривается как опасный укус 3-й категории тяжести и следует лечить, как укусы третьей категории тяжести. Все остальные повреждения без крови относятся ко 2-й категории тяжести.

2. Экспериментальные доказательства обнаружения вируса в воротах инфекции до 2 мес. [16], а также длинный инкубационный период бешенства у человека привели к формулировке другого исключительно важного для профилактики бешенства у человека положения — «независимо от сроков обращения за антираби-

ческой помощью (часы, дни, месяцы) лечение проводить точно так, как при своевременном обращении, при этом при укусах 2-й категории тяжести назначают только вакцину, а при укусах и повреждениях 3-й категории тяжести — антирабический иммуноглобулин (инфильтрируют вокруг раны, в том числе вокруг рубца) плюс вакцину».

Важно подчеркнуть, что подобно сайту G-белка (174–202 а.о.) ВБ, имеющего сродство к НАХР, аналогичные сайты выявлены в составе gp120 ВИЧ-1 (164–174 а.о.) (см. пар. 1.2.2.5.12) и нейротоксина яда ядовитых змей (30–40 а.о.). Все три сайта имеют общую высокую степень гомологии. МАТ к сайту G-белка (194–202 а.о.) ВБ блокируют взаимодействие всех трёх указанных патогенов с НАХР [12]. Более того, показано, что иммунизация мышей синтетическим пептидом, воспроизводящим сайт 160–170 а.о. gp120 ВИЧ-1, индуцирует АТ перекрёстно регагирующие с гликопротеином вируса бешенства и нейротокстином яда кобры. Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что области 160–170 а.о. gp120 ВИЧ-1 и 189–199 а.о. гликопротеина ВБ имеют общую структурную и функциональную общность, выражающуюся в способности специфически взаимодействовать и связываться с НАХР. Прямое инфицирование ВИЧ-1 нейронов *in vivo* пока не установлено, поэтому неврологические дисфункции, которые встречаются в 60% случаев при СПИД, и в особенности подострый энцефалит, рядом исследователей рассматриваются как следствие дисфункции деятельности такой сложной системы, как синаптический комплекс, в основе которого лежит способность gp120 ВИЧ-1 взаимодействовать и связываться с НАХР [12]. Следовательно, природа создала для трёх столь разных биопатогенов единый механизм поражения ЦНС [1]. Высокая степень гомологии между G-белком ВБ и gp120 ВИЧ-1 объясняет и такое важное для здравоохранения явление, как ложноположительная диагностика ВИЧ-1 у лиц, недавно привитых против бешенства [8].

Мигрировать в ЦНС могут как нуклеокапсиды, прикреплённые к т.н. dynein-молекулам с помощью Р-белка, так и интактные частицы, «привязанные» к рецептору нейротропина (p75) с помощью G-белка. Скорость движения вируса к ЦНС составляет около 50–100 мм/сут. Независимо от клинических форм бешенства вирус, достигая ЦНС, предпочитает размножаться в спинном мозге, в стволе мозга, таламусе и базальных ганглиях, затем вирус обнаруживается во всех отделах ЦНС. Точный механизм межнейронного распространения вирусов в ЦНС остаётся неясным. Вначале было показано, что только нуклеокапсиды проходят через синапсы. Однако необходимость G-белка при межнейронной передаче вируса позволяет предположить, что интактные вирионы также могут проходить через синапсы [4]. После достижения вируса ЦНС происходит массивная его репликация в нейронах с последующим центробежным распространением в различных тканях и органах: скелетные и сердечная мышца, надпочечники, почки, печень, сетчатка, роговица, поджелудочная железа, стенки крупных сосудов, а также слюнные железы, экскретирующие вирус со слюной. Многочисленные случаи инфицирования человека через трансплантаты различных органов и тканей [14] обозначили новую проблему в рабиологии. Совершенно неясен механизм развития инфекции при трансплантации органов и тканей, нет данных о том, на какой стадии инфекции вирус достигает тех или иных органов и тканей, какая должна быть диагностика и лечение в этих случаях, и другие вопросы [16].

Инкубационный период. К моменту появления первых клинических признаков бешенства вирус широко диссеминирован во всем организме. Под инкубационным периодом подразумевается время от момента укуса до появления первых признаков болезни. Он варьирует от 6–7 сут до 6 лет [15], но описаны примеры инкубационного периода продолжительностью 10, 11, 13 и 19,5 лет. Средний инкубационный период при бешенстве составляет 1–3 мес. Длительность инкубационного периода зависит от продолжительности репликации вируса в воротах инфекции, места и тяжести укусов, количества попавшего в рану вируса, свойств вируса, количества нервных окончаний на месте укуса, а также структуры популяции штамма вируса [5].

Клиническая картина. При бешенстве в основном наблюдаются две клинические формы болезни: буйная и паралитическая. При этом буйная и паралитическая формы бешенства не коррелируют с локализацией инфекции в каких-либо специфических анатомических структурах ЦНС.

Буйная форма бешенства — это форма болезни, при которой доминируют приступы высокого нервного, психического и двигательного возбуждения. Наиболее характерны приступы гидро-, аэро-, фото- и акустофобии, которые сопряжены с чрезвычайно болезненными судорожными сокращениями глотательных мышц и мышц гортани. Типичны для бешенства также такие признаки, как обильная саливация, потоотделение и высокая температура. Бешенство — единственная из известных патологий человека, при которой температура тела продолжает повышаться, достигая максимальных значений после смерти (42–43 °С).

При паралитическом бешенстве доминируют параличи, которые развиваются последовательно вначале в поражённой (укушенной) конечности, затем пара-, три- и квадриплегия. У многих больных (до 50%) присутствуют элементы психомоторного возбуждения. Болезнь, как и при буйной форме, всегда заканчивается летальным исходом. Однако период болезни в отличие от буйной формы (2–8 сут) более продолжителен (до 30 сут). При бешенстве яркие клинические проявления, интенсивная репродукция вируса в нейронах и смерть человека или животного не сопровождаются выраженными нейропатологическими изменениями нейронов. Этот патогенетический контраст сегодня объясняется дисфункцией нейронов [10]. Механизм дисфункции нейронов в настоящее время исследуется. Неразгаданной тайной остаётся: «какой механизм лежит в основе экспрессии столь ярких форм бешенства, как буйные и паралитические формы бешенства» [1]. Ряд авторов считают, что это многофакторное влияние, детерминированное иммунным ответом хозяина [7], хотя и признают в отдельных случаях роль вируса (персональное сообщение). Другая точка зрения основана на феномене гетерогенности популяции штамма уличного вируса по клиническим вариантам [1, 5]. Согласно нашему мнению (Грибенча С.В. и соавт., 1989), популяция штамма ВБ может содержать от одного до трёх биологических вариантов, вызывающих паралитическую, буйную и хроническую формы бешенства. Каждый из клинических вариантов имеет присущие ему длину инкубационного и клинического периодов и уровень репродукции (титры вируса) в головном мозге. Эти свойства сохраняются при последовательных пассажах биовариантов. Из этих данных следует, что экспрессия паралитической или буйной форм бешенства детерминирована вариантом ВБ. Кроме того, с позиций феномена гетерогенности популяции штамма вируса становятся понятными ряд неясных явлений в рабиологии.

1. Способность дикого штамма ВБ вызывать одновременно паралитическое и буйное бешенство объясняется присутствием в составе штамма различных вариантов ВБ, которые находятся в динамическом равновесии.

2. «Трансформация» Пастером уличного ВБ, вызывающего буйное бешенство в фиксированный (паралитическое бешенство), — суть селекции паралитического варианта бешенства в процессе последовательных пассажей через мозг животного. Селекция вируса паралитического бешенства связана с его большей скоростью и интенсивностью репродукции по сравнению с другими вариантами (вариантом) и, следовательно, вытеснением их из состава популяции вируса.

3. Широкая вариабельность фундаментальных биологических свойств ВБ (продолжительность инкубационного и клинического периодов, клинические формы, интенсивность репродукции вируса и др.) и формирование разнообразных экологических вариантов вируса обусловлены тем, что в процессе эволюции при передаче вируса от животного к животному могли формироваться популяции штаммов с различными по составу и сочетаниями (соотношение и доминирование) биологических вариантов.

Наконец, изложенная концепция объясняет такие явления, как паралитическое бешенство

летучих мышей в Центральной Америке, факты эпизоотии только паралитического или только буйного бешенства, а также факты передачи через трансплантат реципиенту той формы бешенства, которой болел донор [5]. Секвенирование генов N- и G-белков [6; С.В. Грибенча и соавт., неопубликованные данные] пока не позволило идентифицировать какую-либо генетическую структуру, ответственную за экспрессию буйной или паралитической форм бешенства. Для выяснения этого вопроса необходимо полное секвенирование оставшихся трех генов (P, L, M), как геномов вирусов паралитического, буйного и хроничества бешенства, так и всех генов вирусов, выделенных от людей с паралитической или буйной формами бешенства [6], с последующим применением методов обратной генетики. Эти исследования интенсивно проводятся в России [1], Таиланде и США [6, 7].

Несмотря на неизменный летальный исход болезни, в новейшей литературе описаны 6 случаев полного или частичного выздоровления человека от бешенства [17, 18]. При этом 5 из 6 «выздоровевших» получили определённое количество инъекций антирабической вакцины до начала симптомов бешенства. Только одна девочка 15 лет в США, укушенная летучей мышью, выздоровела без предварительной специфической терапии [18]. Особенность последнего случая заключалась в том, что девочку искусственно перевели в состояние комы и лечили неспецифическими противовирусными препаратами. Однако данная методика, применённая в других случаях, в том числе в США, оказалась неэффективной. Тем не менее успешное воспроизведение абортивного бешенства на различных видах животных [1], а также других форм бешенства [5], интенсивные исследования молекулярных механизмов абортивной инфекции и иммунитета [9], а также случаи выживания («выздоровления») людей от острого энцефалита генерируют определённый оптимизм в плане возможности в будущем перевода летальной инфекции в абортивную.

Диагностика бешенства бывает прижизненной и постмортальной. Прижизненная диагностика базируется на детекции антигена N-белка и РНК в криостатных срезах кожи (волосяного мешка) и РНК в моче, методами МФА и ОТ-ПЦР; выделение вируса *in vitro* и *in vivo*, а также РНК в образцах слюны, слезах и цереброспинальной жидкости; определение АТ в крови невакцинированных пациентов, а также в цереброспинальной жидкости независимо от полученной или нет вакцинации. Эффективность прижизненной диагностики низка и варьирует в пределах 0–45%. Поэтому перечисленные выше методы повторяются до установления диагноза. Постмортальная диагностика высокоэффективна и основывается на детекции вирусного антигена и генетического материала в головном мозге. К «золотому стандарту» относится два метода выделения вируса *in vivo* и *in vitro*, а также выявление нуклеопротеина с помощью МФА на основе МАТ. Наивысшей чувствительностью обладают молекулярные методы исследования: О-ПЦР и секвенирование генов N- и G-белков. Однако ОТ-ПЦР не рекомендуется для рутинной диагностики бешенства из-за возможности получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Секвенирование генов N- и G-белков используется для классификации вирусов по генотипам, филогенетическим группам и идентификации вариантов вируса, циркулирующих в определённой географической зоне или хозяине [16].

Профилактика. Бешенство у человека неизлечимо и всегда заканчивается летальным исходом. По данным ВОЗ, в мире ежегодно умирает до 100 тыс. человек, причём эти данные отражают далеко не всю реальную картину смертности. Поэтому единственный метод борьбы с бешенством — это профилактика. Ежегодно в мире прививаются от бешенства более 12 млн человек [16]. В Российской Федерации за антирабической помощью ежегодно обращаются около 500 тыс. человек и умирает от 15 до 22 чел., тогда как в развитых странах смертность от бешенства снижена до нуля или регистрируются единичные случаи бешенства.

Профилактика бешенства у человека состоит из предупреждения инфицирования человека и предупреждения развития бешенства у инфицированного человека. Первое включа-

ет контроль за численностью основных носителей вируса в природе и бездомных домашних животных, а также их иммунизация в целях создания вокруг человека зоны, свободной от вируса.

Предупреждение развития бешенства у человека после контакта с бешеным или подозрительным на бешенство животным осуществляется путём немедленной и максимально быстро оказанной антирабической помощи. Антирабическая помощь состоит из местной обработки раны, введения антирабической вакцины или комбинированного применения антирабического иммуноглобулина и вакцины. Местная обработка повреждений — ключевой момент в оказании антирабической помощи. Своевременно и правильно проведённая местная обработка раны обеспечивает 50% защиты от развития бешенства. Раневую поверхность тщательно и обильно, в течение не менее 15 мин, промывают струей воды с мылом или детергентом либо обрабатывают водным раствором йода или 70% этиловым спиртом. Если мыло и другие противовирусные средства отсутствуют, то повреждения тщательно промывают простой водой. Смысл изложенной процедуры заключается в максимальном удалении и нейтрализации попавшего в рану со слюной вируса.

По возможности следует избегать наложения швов на рану. Если после местной обработки тяжёлых и разорванных ран наложения швов избежать нельзя, то вначале следует инфильтрировать в рану и ткани вокруг раны антирабический иммуноглобулин, и только через несколько часов (после диффузии антител в тканях) можно накладывать швы [16, 17]. После местной обработки повреждений немедленно начинают лечебно-профилактическую иммунизацию, показаниями для которой являются контакт и укусы людей бешеными, подозрительными на бешенство или неизвестными животными. Противопоказания отсутствуют. Для **лечебно-профилактических прививок** в Российской Федерации и развитых странах применяются концентрированные, очищенные, высокоиммуногенные (не менее 2,5 МЕ/мл) культуральные вакцины, приготовленные на различных клеточных субстратах, а также антирабический иммуноглобулин. В развитых странах используется человеческий антирабический иммуноглобулин в дозе 20 МЕ/кг, а в Российской Федерации и третьих странах — лошадиный антирабический иммуноглобулин в дозе 40 МЕ/кг. Антирабический иммуноглобулин применяется однократно. В зависимости от категории укусов используют две схемы лечебно-профилактических прививок. При поверхностных укусах и повреждениях (царапины и ссадины) 2-й категории (без появления крови) — одна вакцина. В Российской Федерации вакцина вводится 6-кратно внутримышечно (дельтовидная мышца) по 1,0 мл в 0-е, 3-и, 7-е, 14-е, 30-е и 90-е сутки. В развитых странах вакцина применяется 5-кратно. При тяжёлых укусах 3-й категории, связанных с высоким риском инфицирования и развития бешенства, используется комбинированная схема прививок вакцины и антирабического иммуноглобулина. К опасным укусам и повреждениям 3-й категории относятся любые единичные или множественные трансдермальные (с появлением крови) укусы или царапины, ослюнения повреждённой кожи и интактных слизистых оболочек, также любые укусы, царапины, ссадины и ослюнения, нанесенные летучими мышами [15]. При комбинированном применении антирабического иммуноглобулина и вакцины оба препарата вводятся одновременно в разные места независимо от сроков обращения за антирабической помощью. Если антирабический иммуноглобулин недоступен в день «0», то прививки начинают одной вакциной, а иммуноглобулин необходимо вводить по мере его доставки, но не позднее 7-х суток от начала вакцинации [17]. Вся рекомендованная доза иммуноглобулина должна быть инфильтрирована в ткани вокруг ран и в глубине раны. Если анатомическое расположение повреждения (кончики пальцев, ухо, нос и др.) не позволяет вводить всю рекомендуемую дозу вокруг ран, то остаток антирабического иммуноглобулина вводится внутримышечно в места, отличные от тех, куда вводилась вакцина (мышцы верхней части бедра, плеча, лопатки, но не ягодицы). При множественных укусах рассчитанный объём антирабического иммуноглобулина может

оказаться недостаточным для инфильтрации всех повреждений. В этом случае рекомендованный объём иммуноглобулина разводят стерильным физиологическим раствором до необходимого объёма, но не более чем в 3 раза [17]. Пострадавших с выраженными иммунодефицитными состояниями (ВИЧ-инфекция, СПИД и т.п.), с повреждениями 2-й категории необходимо лечить с помощью иммуноглобулина и вакцины, а также, как при повреждениях 3-й категории.

В подпункте «Профилактика» изложены базовые элементы методологии спасения инфицированного вирусом бешенства человека. Они соответствуют современным данным о патогенезе бешенства, рекомендациям Комитета экспертов ВОЗ по бешенству [15] и стандартам развитых стран.

Однако эти базовые элементы методологии профилактики бешенства на практике не всегда соблюдаются [17] (в особенности в России), что приводит к неудачам антирабических прививок.

Основные ошибки, которые могут привести к неудачам профилактики бешенства: 1) неназначение антирабического иммуноглобулина при укусах 3-й категории тяжести; 2) иммуноглобулин не инфильтрируется вокруг и в глубине раны, а вводится подобно антибиотикам в ягодицу или в другие места, которые не являются воротами инфекции (экспериментальные [1] и клинические наблюдения [17] убедительно показали неэффективность антирабического иммуноглобулина при его введении в места, не являющиеся воротами инфекции); 3) неназначение антирабического иммуноглобулина после начала вакцинации, а также при обращении за антирабической помощью спустя 3 сут после укуса; 4) отсутствие местной обработки раны.

Только полное и строгое соблюдение рекомендаций Комитета экспертов ВОЗ по бешенству [16] гарантирует предупреждение развития бешенства у человека, инфицированного вирусом бешенства.

Литература

1. *Грибенча С.В., Новицкий Ю.А.* Бешенство как экспериментальная модель изучения вопросов нейроиммунологии // Аллергол. и иммунол. — 2004. — Т. 5. — № 1. — С. 207–209.
2. *Botvinkin A.D., Poleschuk E.M., Kuzmin I.V. et al.* Novel lyssaviruses isolated from bats in Russia // Emerg. Infect. Dis. — 2003. — V. 9. — P. 1623.
3. *Bourhy H., Kissi B., Tordo N.* Molecular diversity of lyssavirus genus // Virology. — 1993. — V. 194. — № 1. — P. 70–81.
4. *Finke S., Conzelmann K.K.* Replication strategies of rabies virus // Virus Res. — 2005. — V. 111. — P. 120–131.
5. *Gribencha S.V., Gribanova L.Ya., Malkov G.B. et al.* Population structure of some street rabies virus strains // Arch. Virol. — 1989. — V. 104. — P. 347–350.
6. *Hemachudha T., Wacharapluesadee S., Lumbertdaecha B. et al.* Sequence analysis of rabies virus in humans exhibiting encephalitic or paralytic rabies // J. Infect. Dis. — 2003. — V. 188. — P. 960–966.
7. *Hemachudha T., Wacharapluesadee S., Wilde H. et al.* Pathophysiology of human paralytic rabies // J. Neurovirol. — 2005. — V. 11. — P. 93–100.
8. *Henderson S., Leibnitz G., Turbull M. et al.* False-positive human immunodeficiency virus seroconversion is not uncommon following rabies vaccination // Clin. Diagn. Immunol. — 2002. — V. 4. — P. 942–943.
9. *Hooper D.G.* The role of immune responses in the pathogenesis of rabies // J. of Neurovirol. — 2005. — V. 11. — P. 88–92.
10. *Jackson A.C., Zhen F.F.* Pathogenesis of rabies // J. of Neurovirol. — 2005. — V. 11. — P. 74–75.
11. *Kuzmin I.V., Hughes G.J., Botvinkin A.D. et al.* Phylogenetic relationships of Irkut and West Caucasian bat viruses within Lyssovirus genus and suggested quantitative criteria based on the N gene sequence for lyssavirus genotype definition // Virus Res. — 2005. — V. 111. — № 1. — P. 28–43.
12. *Neri P., Bracci L., Rustici M. et al.* Sequence homology between HIV-1 gp120, rabies virus glycoprotein and snake venom neurotoxins. Is the nicotinic acetylcholine receptor an HIV receptor? // Arch. Virol. — 1990. — V. 190. — V. 114. — P. 265–269.
13. *Selimov M.A., Tatarov A.G., Botvinkin A.D. et al.* Rabies related Yuli virus identification with a panel of monoclonal antibodies // Acta Virol. — 1989. — V. 542. — P. 545.
14. *Srinivasan A., Burton E.C., Kuehnert M.J. et al.* Transmission of rabies from on organ to four transplant recipients // New Engl. J. Med. — 2005. — V. 352. — P. 1103–1111.
15. *Tordo N., Benmansoor A., Calisher C. et al.* Rhabdoviridae // In: Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / Eds. C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff et al. — Elsevier Academic Press, 2005. — P. 623–644.

16. *WHO* Expert Consultation on Rabies: first report // WHO technical report series. — 2004. — № 931. — 18 p.
17. *Wilde H., Khawplod P., Khamoltham T. et al.* Rabies control in South and Southeast Asia // Vaccine. — 2005. — V. 23. — P. 2284–2289.
18. *Willoughby R.E., Tieves K.S., Hoffman G.M. et al.* Survival after treatment of Rabies with induction of coma // New Engl. J. Med. — 2005. — V. 352. — P. 2508–2514.

2.3.11.4. Вирусные зоонозные инфекции с алиментарной передачей

2.3.11.4.1. Прионные инфекции (см. пар. 1.2.2.6.3)

(*Григорьев В.Б., Львов Д.К.*)

Трансмиссивные губкообразные энцефалопатии (ТГЭ) представляют собой уникальную группу нейродегенеративных болезней, встречающихся как у человека, так и у животных. Известны три формы прионных болезней: спорадическая, наследственная и инфекционная (табл. 2.3.35). В качестве примеров можно привести скрепи у овец и коз, коровью губкообразную энцефалопатию у КРС, хроническую болезнь у оленей. По крайней мере, КРС способен заражать людей (через продукты питания, например мясо, мозг), вызывая вариант синдрома Крейтцфельдта—Якоба) и коз [16]. Описаны случаи заражения людей при переливании крови. Показана возможность сохранения инфекционных агентов скрепи в окружающей среде до 16 лет [7, 10, 15]. Конечно, патогенез приведённых в табл. 2.3.35 болезней различен, но их общими чертами у человека являются быстро прогрессирующая деменция (слабоумие) и церебральная атаксия (нарушение координации движений и равновесия), а также 100% летальный исход. При микроскопическом исследовании аутопсийного материала обычно обнаруживается губкообразная дегенерация нейронов головного мозга, встречающаяся в мозжечке во всех случаях БКЯ, а также астроцитоз и глиоз. Аналогичная картина наблюдается в материале от больных животных (скрепи).

Спорадическая БКЯ (сБКЯ). На долю сБКЯ приходится 90% всех выявленных случаев ТГЭ. При этом не обнаружено никаких мутаций гена PRNP. Основные клинические симптомы сБКЯ: прогрессирующая деменция, нарушение координации движений и равновесия, проблемы со зрением. При микроскопи-

Таблица 2.3.35

Прионные болезни человека и животных

Заболевание	Хозяин	Путь передачи
Куру	Человек	Ритуального каннибализма
Инфекционная болезнь Крейтцфельдта—Якоба (иБКЯ)	Человек	Инъекции гормона роста, пересадки мозговой оболочки и т.д.
Наследственная БКЯ (нБКЯ)	Человек	Мутации в гене PRNP
Синдром Герцмана—Штреусслера—Шейнкера (СГШШ)	Человек	Мутации в гене PRNP
Наследственная смертельная бессонница (НСБ)	Человек	Мутации в гене PRNP (D178N-129M)
Новый вариант БКЯ (нвБКЯ)	Человек	Через пищевые продукты
Скрепи	Овцы	Заражение генетически предрасположенных особей
Губкообразная энцефалопатия КРС (ГЭК)	КРС	Через пищевые добавки, мясокостную муку
Трансмиссивная энцефалопатия норок	Норки	Через корм от овец или коров; на основе мяса
Болезнь хронического истощения (БХИ)	Олени, ослы, лоси	Неизвестно
Губкообразная энцефалопатия кошек	Кошки	Через потребление инфицированной говядины или мясокостной муки
Экзотическая энцефалопатия копытных	Антилопы: куду, ньяла, орикс	Через мясокостную муку в зоопарках

ческом исследовании аутопсийного материала выявляются губкообразная дегенерация нейронов головного мозга, астроглиоз и депозиты PrPsc различной морфологии. Продолжительность болезни от 6 мес. до 3 лет. Средний возраст начала заболевания 60 лет. Клиническая картина сБКЯ зависит от полиморфизма при кодоне 129, что, в свою очередь, влияет на соотношение гликоформ PrPsc после ограниченного протеолиза протеиназой К. В зависимости от картины, наблюдаемой на Вестерн-блоте белка PrPsc, сБКЯ подразделяется на 6 субтипов.

Наследственные ТГЭ человека. С момента открытия гена PRNP стало возможным молекулярно-генетическое изучение наследственных ТГЭ человека. Вместе с инфекционной формой они составляют не более 10–15% всех зарегистрированных случаев ТГЭ. К настоящему времени зафиксировано более 20 мутаций PRNP, достоверно связанных с прионными заболеваниями (рис. 2.3.34). Как правило, это единичные замены аминокислот в полипептидной цепи PrPc. Обозначается это следующим образом: слева от номера кодона пишется название аминокислоты в норме, а справа название той, на которую произошла замена.

Кроме точечных мутаций, при наследственных ТГЭ зафиксированы от 2 до 9 вставок четырёхчленных повторов аминокислот на N-конце PrPC (см. рис. 2.3.34). Предположительно мутации в PRNP гене вызывают или способствуют вместе с неизвестными кофакторами конверсии PrPC в PrPsc. При ТГЭ полиморфизм (гомозиготность и гетерозиготность) в кодоне 129, кодирующем метионин (M) либо валин (V) может влиять на восприимчивость к инфекционным прионным болезням, на фенотипические особенности наследственных форм, а также на вероятность возникновения сБКЯ. Например, генотип PRNP D178N-129M ассоциируется с фенотипом НСБ, а генотип D178N-129V — с фенотипом одной из форм нБКЯ.

Наследственная БКЯ (нБКЯ). С различными фенотипами нБКЯ ассоциировано порядка 25 мутаций гена PRNP. Среди них наиболее часто встречается E200K. Возраст возникновения болезни — 60–70 лет. Клинические симптомы и гистопатологическая картина нБКЯ сходна с таковой у сБКЯ.

Синдром Герцмана—Штреусслера—Шейнкера (СГШШ). С этой наследственной болезнью связана в большинстве случаев мутация P102L, а также ещё семь редко встречающихся мутаций. Клиническая картина случаев СГШШ различна, однако общим является наличие атаксии, нистагмуса и дизартрии. При гистологическом исследовании во всех случаях обнаружены мультицентричные амилоидные бляшки, достигавшие 10–60 мкм в диаметре и состоящие из PrPsc, а также астроглиоз и утрата нейронов. Возраст возникновения болезни 50–60 лет, а её продолжительнось колеблется от 5 до 13 лет.

Наследственная смертельная бессонница (НСБ). Наследственная смертельная бессонница ассоциирована с заменой аспарагина на аспарагиновую кислоту при 178-м кодоне гена PRNP (D178N). Эта мутация жестко связана с наличием V129. Болезнь может развиться в возрасте 20–60 лет и длиться от 6 мес. до

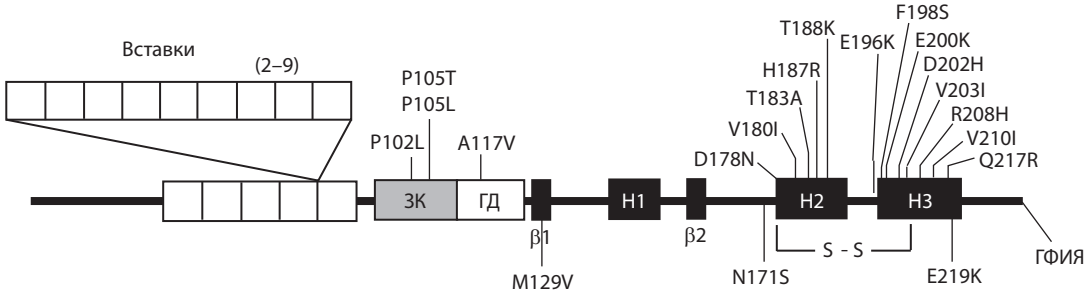


Рис. 2.3.34. Схема полипептидной цепи белка PrPc человека. Мутации и вставки, вызывающие наследственные прионные болезни, показаны в верхней части схемы. Полиморфизм определённых кодонов, влияющий на фенотип и начало болезни, показан в нижней части схемы

3 лет. Клинические признаки НСБ: резкое нарушение сна, галлюцинации, ухудшение внимания, двигательные расстройства, потеря массы тела и повышенная утомляемость. У пациентов, погибших от НСБ, в аутопсийном материале были зафиксированы дегенерация ткани мозга, в основном в области таламуса, и диффузное распределение PrPsc в сером веществе.

Инфекционная болезнь Крейтцфельдта—Якоба (иБКЯ). Заболевание иБКЯ относят к ятрогенным, если в анамнезе больного установлено имевшее место в прошлом медицинское вмешательство, связанное с источником, имевшим отношение к прионным болезням. К настящему времени зафиксировано порядка 300 случаев такого рода. Большинство из них было вызвано трансплантацией твёрдой мозговой оболочки, введением контаминированных препаратов гормона роста, использованием нестерильных инструментов и вживления глубинных мозговых электродов при нейрохирургических операциях. Показано, что инкубационный период и клинические проявления болезни зависят от пути проникновения инфекционного агента в организм. При внутримозговом заражении инкубационный период колеблется в пределах 16–28 мес., а при периферийном — 5–30 лет.

Куру. Болезнь была впервые обнаружена только среди туземцев народности форе в восточной части о. Новая Гвинея. Распространение болезни отличается выраженной эндемичностью. Возбудитель передаётся пищевым путём в результате актов ритуального каннибализма, т.е. поедания трупов умерших людей, особенно их мозга. Инкубационный период длится 5–30 лет. Заболевание характеризуется мозжечковыми расстройствами, нарушением походки, затем возникает характерное дрожание туловища, конечностей и головы (куру на языке фора означает *дрожь*), появляются парезы, параличи, возникает беспричинный смех. Больной погибает через 1–2 года. При гистопатологическом исследовании обнаруживаются многочисленные амилоидные бляшки и выраженный спонгиоз.

Новый вариант БКЯ (нвБКЯ). Информация о возникновении в человеческой популяции нвБКЯ появилась в 1996 г. Последовавшие за этим исследования установили непосредственную связь появления нвБКЯ с эпизоотией ГЭК, разразившейся в Англии в конце 1980-х годов. На данный момент зафиксировано около 200 случаев нвБКЯ. В отличие от классической БКЯ новым заболеванием были подвержены в основном люди, средний возраст которых не превышал 30 лет. Все они были гомозиготны по метионину в 129-м кодоне. Среди клинических проявлений нвБКЯ следует отметить возникновение тревожного состояния, бессонницу, хорею, миоклонус и пргрессирующую атаксию. Нейропатологическая картина в основном соответствовала большинству ТГЭ, но отличалась обязательным скоплением больших амилоидных бляшек в мозжечке и церебральном кортексе, окружённых многочисленными вакуолями. Было однозначно установлено, что причиной нвБКЯ у людей стал штамм ГЭК, который относительно легко преодолевает видовой барьер, а вероятным источником инфекции — контаминированные пищевые продукты.

Диагностика. Очевидно, что развитие быстрых, чувствительных, неинвазивных методов клинической и преклинической диагностики ТГЭ, в особенности ГЭК, чрезвычайно важно для здравоохранения, пищевой и фармацевтической промышленности, тем более что на животных была показана возможность передачи ТГЭ через кровь. Классическим методом диагностики ТГЭ является заражение лабораторных животных, а в настоящее время — трансгенных мышей. Недавно разработан высокочувствительный количественный метод, определяющий инфекционность путём заражения культуры клеток мышиной нейробластомы N2a. Биопсия гланд для выявления ГЭК и нвБКЯ была предложена как менее инвазивный метод по сравнению с биопсией мозговой ткани. Методы, определяющие PrPsc в тканях ЦНС, включают флуоресцентную, корреляционную и инфракрасную спектроскопию. В стадии разработки находятся неинвазивные методы, позволяющие определять PrPsc в преклинической стадии болезни в биологических жидкостях, прежде всего в крови. К ним относятся:

проточная цитометрия, капиллярный электрофорез, ПЦР, сопряжённая с иммунологическими методами, а также методы, основанные на конверсии рекомбинантного PrPc в его патологическую изоформу *in vitro* [3, 18]. Разработана методика использования варианта ИФА для диагностики и быстрого типирования штаммов [14, 16].

Подходы к лечению ТГЭ. Стратегия лечения трансмиссивных энцефалопатий направлена на предотвращение формирования PrPsc, путём: а) подавления синтеза PrPc и его транспорта к поверхности клетки; б) стабилизации структуры PrPc; в) реверсии PrPsc в протеазочувствительную форму; г) блокирования взаимодействия PrPc с PrPsc и другими молекулами, участвующими в процессе конверсии; д) выведения PrPsc из организма.

Практически все вещества, применяемые для достижения вышеназванных целей, эффективны *in vitro*, на культурах клеток и лабораторных животных до появления клинических симптомов. Среди них следует упомянуть полианионы, глюкозоаминогликаны, тетрациклины и тетрапироли (порфирины, фталоцианины). Перспективно применение разветвлённых полиаминов и пептидов (порядка 20 а.о.), гомологичных области PrPc, вовлеченной в конверсию. Эти пептиды и полиамины могут ингибировать формирование PrPsc и разрушать β-структуры.

Литература

1. *Покровский В.И., Киселёв О.И., Черкасский Б.Л.* Прионы и прионные болезни. — М.: РАМН, 2004. — 350 с.
2. *Григорьев В.Б.* Прионные болезни человека и животных // Вопр. вирусол. — 2004. — Т. 6. — С. 4–12.
3. *Григорьев В.Б., Покидышев А.Н., Кальнов С.Л. и др.* Методы диагностики прионных заболеваний // Вопр. вирусол. — 2009. — № 5. — С. 4–9.
4. *Aguzzi A., Heikenwalder M.* Pathogenesis of prion diseases: current status and future outlook // Nature reviews. — 2006. — V. 4. — P. 765–775.
5. *Collins S., Lawson V., Masters C.* Trasmissible spongiform encepholapathies // Lancet. — 2004. — V. 363. — P. 51–61.
6. *Deleault N.R., Harris B.T., Rees J.R. et al.* Formation of native prions from minimal components in vitro // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2007. — V. 104. — № 23. — P. 9741–9746.
7. *Georgsson G., Sigurdarson S., Brown P.* Infectious agent of sheep scrapie may persist in the environment for at least 16 years // J. Gen. Virol. — 2006. — V. 87. — № 12. — P. 3737–3740.
8. *Gregori L., Kovacs G.G., Alexeeva I. et al.* Excretion of transmissible spongiform encephalopathy infectivity in urine // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 9. — P. 1406–1412.
9. *Heikenwalder M., Zeller N., Seeger H. et al.* Chronic lymphocytic inflammation specifies the organ tropism of prions // Science. — 2005. — V. 307. — № 5712. — P. 1107–1110.
10. *Johnson C.J., Phillips K.E., Schramm P.T. et al.* Prions adhere to soil minerals and remain infectious // PLoS Pathog. — 2006. — V. 2. — № 4. — e32.
11. *Kariv-Inbal Z., Ben-Hur T., Grigoriadis N.C. et al.* Urine from scrapie-infected hamsters comprises low levels of prion infectivity // Neurodegener Dis. — 2006. — V. 3. — № 3. — P. 123–128.
12. *Ligios C., Cancedda G.M., Margalith I. et al.* Intraepithelial and interstitial deposition of pathological prion protein in kidneys of scrapie-affected sheep // PLoS One. — 2007. — V. 2. — № 9. — P. e859.
13. *Mathiason C.K., Powers J.G., Dahmes S.J. et al.* Infectious prions in the saliva and blood of deer with chronic wasting disease // Science. — 2006. — V. 314. — № 5796. — P. 133–136.
14. *Narang H.K., Dagdanova A., Xie Z. et al.* Sensitive detection of prion protein in human urine // Exp. Biol. Med. (Maywood). — 2005. — V. 230. — № 5. — P. 343–349.
15. *Seidel B., Thomzig A., Buschmann A. et al.* Scrapie Agent (Strain 263K) can transmit disease via the oral route after persistence in soil over years // PLoS One. — 2007. — V. 2. — № 5. — P. e435.
16. *Simon S., Nugier J., Morel N. et al.* Rapid typing of transmissible spongiform encephalopathy strains with differential ELISA // Emerg. Infect.Dis. — 2008. — V. 14. — № 4. — P. 608–616.
17. *Siso S., Gonzalez L., Jeffrey M. et al.* Prion protein in kidneys of scrapie-infected sheep // Vet. Rec. — 2006. — V. 159. — № 10. — P. 327–328.
18. *Soto C.* Diagnosis prion disease: needs, challenges and hopes // Nature reviews. — 2004. — V. 2. — P. 809–819.

2.3.12. Внутрибольничные инфекции (*Беляев А.Л.*)

Экономический ущерб, связанный с внутрибольничными инфекциями (ВБИ), оценивается в США 4,5–5,0 млрд долларов ежегодно

[14]. К 2003 г. только расходы на дополнительное содержание лиц с ВБИ в стационарах стали составлять 5–10 млрд долларов в год [3]. Если учесть разницу в численности населения России и США, можно предположить, что у нас этот ущерб составит около 2,6–2,9 млрд долларов. Однако в России он оценивается более скромно — до 5 млрд рублей в год [1].

ВБИ — сложное собирательное понятие, включающее различные группы инфекционной патологии, объединяемые по месту инфицирования, происходящего в ЛПУ [2, 3]. По определению Европейского регионального бюро ВОЗ (1979), ВБИ — это «любое клинически распознаваемое инфекционное заболевание, которое поражает больного в результате его поступления в больницу или обращения в неё за лечебной помощью, или инфекционное заболевание сотрудника больницы вследствие его работы в данном учреждении, независимо от того, появились симптомы заболевания в стационаре или вне его». Синонимами термина ВБИ являются: больничная, госпитальная, внутригоспитальная, нозокомиальная инфекция.

Особенности эпидемиологии ВБИ достаточно подробно изложены в специальных обзорах и монографиях [1–3].

По распространённости, массовости и экономической значимости возбудителей внутрибольничные вирусные инфекции можно представить в следующем порядке.

1. Возбудители капельно-воздушных ВБИ:
   а) вирусы гриппа А и В (см. пар. 2.3.2.1);
   б) возбудители других ОРВЗ (см. пар. 2.3.2.2–2.3.2.7);
   в) вирус кори (см. пар. 2.3.4.1);
   г) вирус эпидемического паротита (см. пар. 2.3.4.2);
   д) вирус краснухи (см. пар. 2.3.4.3);
   е) вирусы группы герпеса (ветряной оспы, ЦМВ, ВЭБ, HHV-6 и др.) (см. пар. 2.3.3.1).
2. Особое место занимает вирус натуральной оспы (см. пар. 2.3.8.1).
3. Возбудители кишечных ВБВИ (см. пар. 2.3.1).
4. Возбудители геморрагических лихорадок (см. пар. 2.3.11.1–2.3.11.2).
5. Возбудители парентеральных гепатитов (см. пар. 2.3.9).
6. ВИЧ (см. пар. 2.3.5).

Понятно, что такая группировка достаточно условная, так как вирусы-возбудители некоторых капельных инфекций могут вызывать заболевания с поражениями ЖКТ, а многие энтеровирусы — ОРВИ и пневмонии.

Среди возбудителей ВБВИ грипп и другие ОРВИ занимают лидирующее место как по распространённости, так и по значимости экономических потерь от этих инфекций [24].

Мы не нашли в России прямых указаний или сообщений по учёту заболеваемости гриппом пациентов и персонала ЛПУ после широкого применения гриппозных вакцин среди работников ЛПУ различного профиля.

В США в результате многолетних наблюдений, обобщённых CDC, зафиксировано значительное снижение заболеваемости внутрибольничным гриппом среди персонала ЛПУ. За 12 эпидсезонов (1987–2000 гг.) охват медицинских работников вакцинопрофилактикой гриппа возрос с 4% в 1987–1988 гг. до 67% в 1999–2000 гг., что позволило снизить заболеваемость лабораторно подтверждённым гриппом среди медицинского персонала с 42% в 1990–1993 гг. до 9% в 1997–2000 гг. При этом среди госпитализированных пациентов заболеваемость гриппом как ВБИ снизилась с 32 до 0% ($p < 0{,}0001$). Всё это ещё раз подчёркивает целесообразность вакцинопрофилактики гриппа у медицинских работников [23].

Как возбудители ВБИ грипп и другие ОРВИ могут распространяться в первую очередь в амбулаторно-поликлинических учреждениях для детей, взрослых, военнослужащих, а также во всех типах стационаров. Наибольшую опасность эти инфекции представляют для пациентов детских, онкологических, гериатрических отделений, стационаров для больных сердечно-сосудистой, бронхолёгочной патологией и больных с иммунодефицитами [10]. Не останавливаясь подробно на всей группе возбудителей капельных инфекций, следует подчеркнуть лишь некоторые особенности их как этиологических агентов ВБИ.

Парагриппозная инфекция (см. пар. 2.3.2.2), особенно у детей, во время осенне-зимнего и весеннего периодов как возбудитель ВБИ может быть в любых стационарах и поликлиниках, однако чаще всего в детских: соматических, ЛОР-отделениях и кабинетах, среди иммуноослабленных пациентов («часто болеющие дети», онкологические, с хронической лёгочной или сердечно-лёгочной патологией и т.п.).

Метапневмовирус (см. пар. 2.3.2.4) вызывает ВБИ в виде бронхитов и пневмоний у взрослых и детей иногда с достаточно тяжёлым течением [8]. Возможны ВБИ в виде смешанных инфекций метапневмовируса, гриппа А и В, а также метапневмовируса и РСВ у больных пневмониями и бронхиолитами.

РСВ-инфекция (см. пар. 2.3.2.3) возможны в детских стационарах и ЛПУ различного профиля, иногда с тяжёлым течением из-за перекрёстного инфицирования другими вирусными, бактериальными, микоплазменными и хламидийными возбудителями ОРВИ и осложнениями — обструктивными бронхитами и бронхиальной астмой [4, 12].

ВБИ аденовирусной этиологии (см. пар. 2.3.2.7) типичны для практически всех детских стационаров и амбулаторно-поликлинических учреждений. В зависимости от выраженности патологического процесса больные острыми аденовирусными инфекциями (фаринго-конъюнктивальная лихорадка, аденовирусный катаральный или пленчатый конъюнктивит, бронхит, пневмония) дети или взрослые обращаются в офтальмологические кабинеты поликлиник, где активно распространяют возбудителей среди многочисленных пациентов (до 70 чел./сут) или в ЛОР-кабинеты, а также к педиатрам и терапевтам. При выборочных обследованиях детей, ожидающих приема к офтальмологу, как правило, оказывается, что они также остро нуждаются в лечении у педиатра или терапевта (взрослые) по поводу бронхита, пневмонии или ОРВИ, сочетающихся с аденовирусным конъюнктивитом, фарингитом, ринитом, тонзиллитом и лимфоаденопатией, диспепсией, нарушениями сна и повышением температуры. Эпидемический кератоконъюнктивит с явлениями кератита и регионарной (околоушной) лимфоаденопатией, светобоязнью с различной степенью тяжести инфекции считается типичной ВБИ офтальмологических стационаров и кабинетов. ВБИ аденовирусной природы возможны и неоднократно описаны в армейских госпиталях США, России и других стран. Ряд аденовирусов (1, 2, 5, 6-го и некоторых других типов) склонны к длительному латентному персистированию в тканях миндалин, аденоидов и мезенетериальных лимфатических узлах [5, 6, 9].

Риновирусные инфекции (см. пар. 2.3.2.5) *как ВБИ*, несомненно, имеют широкое распространение.

Корь (см. пар. 2.3.4.1). Несмотря на то что в России уже несколько лет проводится обязательная вакцинопрофилактика, это заболевание ещё ежегодно регистрируется в России (см. пар. 2.3.4.1). Вспышки ВБИ кори в России часто имеют завозной характер из ближнего и дальнего зарубежья (Украина, Казахстан, республики Средней Азии, КНР, КНДР и др.). Корь может распространяться в детских поликлиниках и стационарах, представляя опасность как для детей, так и для взрослых (родственники детей и медицинский персонал). У плода инфицированных корью беременных возможно развитие подострого панэнцефалита [5, 14].

Краснуха (см. пар. 2.3.4.3) *как ВБВИ* наиболее актуальна для детских поликлинических учреждений и стационаров, женских консультаций и акушерских стационаров (см. пар. 2.3.4.3).

Эпидемический паротит (см. пар. 2.3.4.2) *как ВБВИ* актуален для детских амбулаторно-поликлинических учреждений и детских стационаров различного профиля. Паротит может представлять определённую опасность и для медицинских работников, не болевших этой инфекцией раньше и не вакцинированных.

Среди возбудителей кишечных ВБИ наибольшее значение имеют *ротавирусы* (см. пар. 2.3.1.9), а также другие возбудители острых кишечных вирусных инфекций (см. пар. 2.3.1).

ЭВИ (см. пар. 2.3.1) *как ВБИ* могут быть актуальны для всех детских и в меньшей степени для взрослых амбулаторно-поликлинических учреждений и стационаров, офтальмологиче-

ских кабинетов и стационаров, отделений для новорождённых, иммуноослабленных детей, инфекционных, неврологических и соматических отделений. Для детей до 1–2 лет и иммунокомпрометированных контингентов ряд энтеровирусных заболеваний может закончиться тяжёлыми осложнениями и летальными исходами [10, 20, 21]. Роспотребнадзор опубликовал новые методические указания МУ 3.1.1.2130-06 «Энтеровирусные заболевания: клиника, лабораторная диагностика, эпидемиология и профилактика» от 15.09.2006 (см. www.gsen.ru или http//www.rospotrebnadzor.ru).

Гепатит А (см. пар. 2.3.1.8) *как ВБИ* может быть актуален для посетителей и персонала амбулаторно-поликлинических учреждений, детских стационаров и лечебно-оздоровительных детских учреждений длительного пребывания (лесные школы, психоневрологические интернаты, санатории и т.п.). Определённую группу риска могут составлять медицинские работники клинических лабораторий, связанные с исследованиями фекалий пациентов.

Дезинфекционные и санитарно-профилактические мероприятия при энтеровирусных инфекциях и гепатите А должны выполняться в соответствии с действующими нормативными документами Министерства здравоохранения Российской Федерации и Роспотребнадзора.

При **ККГЛ** (см. пар. 2.3.10.4.2.1) медицинский персонал, получив значительную инфицирующую дозу возбудителя от обильно выделяющего его больного с кровавой рвотой, испражнениями, мочой и другими выделениями, заболевает очень тяжёлыми формами инфекции. Летальность в этих случаях у медперсонала может достигать 40–60% и превышать её у обслуживаемых пациентов. Это относится и к другим геморрагическим лихорадкам.

Парентеральные вирусные гепатиты В, С и D (см. пар. 2.3.9.1– 2.3.9.4), **ВИЧ-инфекция** (см. пар. 2.3.5). По данным Минздрава Российской Федерации, в нашей стране в 2006 г. официально зарегистрировано 370 тыс. ВИЧ-инфицированных лиц [7]. Это представляет серьёзную проблему при лечении больного в стационарах. При этом могут заражаться не только пациенты, но и медицинский персонал [3, 14].

Эпидемиология этих ВБИ достаточно подробно изложена в специальных обзорах [1–3, 10].

Основополагающие документы по ВБИ следующие.

1. Приказ Минздрава РФ № 220 «О мерах по развитию и совершенствованию инфекционной службы в Российской Федерации» (1993).

2. Приказ Минздрава РФ № 345 «О совершенствовании мероприятий по профилактике внутрибольничных инфекций в акушерских стационарах» (1997).

3. СП 2.1.3.1375-03 «Гигиенические требования к размещению, устройству, оборудованию и эксплуатации больниц, родильных домов и других лечебных стационаров» (2003).

4. СП 2.1.7.728-99 «Правила сбора, хранения и удаления отходов лечебно-профилактических учреждений» (1999).

5. СП 3.1.1275-03 «Профилактика инфекционных заболеваний при эндоскопических манипуляциях» (2003).

Однако выполнение этих важных документов наталкивается на трудности материально-технического состояния ЛПУ: недостаток или даже отсутствие младшего технического персонала по уходу за больными и дезинфекции, устаревшая архитектура, переуплотнённость палат, боксов и частое недопонимание значения профилактики, в первую очередь ВБИ, в современных условиях.

Таким образом, большинство ВБИ возникает в амбулаторно-поликлинических условиях, особенно капельно-воздушные инфекции и инфекции с двумя механизмами передачи (ротавирусные, энтеровирусные, аденовирусные инфекции). Эти случаи ВБИ, как правило, нигде не регистрируются. Современные возможности вакцинопрофилактики гриппа, гепатитов А и В, кори, паротита и краснухи, как правило, полностью не реализуются даже медицинскими работниками, и как следствие такого положения — их высокая заболеваемость ВБИ. Огромное значение в профилактике ВБИ имеет соблюдение санитарно-гигиенического и дезинфекционного режимов с камерным обеззара-

живанием вещей и постельных принадлежностей всех выписываемых больных [17].

Литература

1. *Акимкин В.Г.* Эпидемиология и профилактика внутрибольничных инфекций // РЭТ-инфо. — 2007. — № 1. — С. 20–23.
2. *Акимкин В.Г., Семина Н.А.* Внутрибольничные инфекции // В кн.: Частная эпидемиология. — М., 2002. — Т. 2. — С. 185–218.
3. *Брико Н.И.* Особенности эпидемиологии внутрибольничных инфекций // В кн.: Контроль внутрибольничных инфекций. — М., 2003. — С. 3–12.
4. *Вартанян Р.В.* Клинико-патогенетические закономерности РС-вирусного заболевания с обструктивным синдромом у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1983.
5. *Дрейзин Р.С.* Семейство Adenoviridae // В кн.: Общая и частная вирусология. — М.: Медицина, 1982. — Т. 2. — С. 413–462.
6. *Дрейзин Р.С., Жданов В.М.* Аденовирусные инфекции. — М.: Медгиз, 1962. — 304 с.
7. *Информационное* письмо Роспотребнадзора Минздравсоцразвития РФ от 20.02.2007 «Санитарно-эпидемиологическая обстановка. Об инфекционной заболеваемости в 2006 году» (http://www.rospotrebnadzor.ru/).
8. *Исаева Е.И., Козулина И.В., Баринкова Е.А. и др.* Метапневмовирус — новая респираторная инфекция // В кн.: Стратегия и тактика борьбы с внутрибольничными инфекциями на современном этапе развития медицины. — М., 2006. — С. 82–83.
9. *Кетиладзе Е.С.* Аденовирусные заболевания // В кн.: Вирусные болезни человека. — М., 1967. — С. 120–139.
10. *Ковалёва Е.П., Семина Н.А.* Вирусные инфекции // В кн.: Справочник госпитального эпидемиолога. — М., 1999. — С. 144–177.
11. *Королюк А.М.* Краснуха, эпидемический паротит, корь // В кн.: Медицинская вирусология. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2002. — С. 86–94.
12. *Лопатина О.А.* Клинико-иммунологические показатели и лечение больных респираторно-синцитиальным заболеванием: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1986. — 26 с.
13. *Москалев А.В.* Герпетические инфекции // В кн.: Медицинская вирусология. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2002. — С. 102–107.
14. *Покровский В.И.* Введение // В кн.: Справочник госпитального эпидемиолога. — М., 1999. — С. 6–7.
15. *Ротавирусный* гастроэнтерит. Методические рекомендации по эпидемиологии, диагностике, лечению и профилактике в Вооружённых силах Российской Федерации. — М.: Главное военно-медицинское управление МО РФ, 2000. — 17 с.
16. *Сабойчаков В.Б.* ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты // В кн.: Медицинская вирусология. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2002. — С. 122–134.
17. *Селькова Е.П., Гренкова Т.А., Чижов А.И.* Дезинфекционные мероприятия в ЛПУ. Эпидемиологическое обоснование выбора химических средств и режимов обеззараживания объектов больничной среды // РЭТ-инфо. — 2006. — № 3. — С. 8–13.
18. *Семёнов Б.Ф., Гервазнева В.Б., Сверановская В.В.* Распространённость и структура острых респираторных вирусных инфекций // ЖМЭИ. — 2002. — № 5. — С. 79–86.
19. *Сироткин А.К.* Применение углеродно-полимерных подложек в изучении адсорбции вирусных частиц и определении этиологии вирусных гастроэнтеритов у детей методами электронной микроскопии: Автореф. дис. канд. биол. наук. — СПб., 2005. — С. 1–27.
20. *Энтеровирусные* заболевания: клиника, лабораторная диагностика, эпидемиология, профилактика. Метод. указ. МУ 3.1.1.213-06. — М., 2006. — 42 с.
21. *Enterovirus* surveillance — United States, 1970–2005 // MMWR. — 2006. — V. 55. — P. 1–20.
22. *Prevention* of rotavirus gastroenteritis among infants and children // MMWR. — 2006. — V. 55. — P. 1–13.
23. *Update:* Influenza Activity — United States and Worldwide, 2005–2006 season, and composition of the 2006–2007 Influenza Vaccine // MMWR. — 2006. — V. 55. — № 23. — P. 648–653.
24. *Weekly* Epidemiological Record (WER). — 2003. — № 11. — P. 78.

2.4 Вирусные инфекции животных

2.4.1. Вирусные инфекции млекопитающих

2.4.1.1. Вирусные инфекции свиней (Artiodactyla: Suidae, Sus)

(*Алипер Т.И., Орлянкин Б.Г., Непоклонов Е.А., Забережный А.Д., Шевкопляс В.Н., Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Свиноводство является важнейшей отраслью животноводства и устойчиво развивается в странах с рыночной экономикой. Производство свинины в мире составляет свыше 100 млн т. Более половины производства свинины сосредоточено в Китае, в странах ЕС — 20%, США — 10%, России — 2%.

На начало 2007 г. численность свиней во всех категориях хозяйств России составляла 15,8 млн голов. Через 5 лет общая численность свиней возросла на 1,4 млн голов и достигла 17,2 млн голов. За последние годы благодаря реализации целевой программы «Развитие свиноводства в Российской Федерации на 2010–2012 гг.» достигнуты значительные успехи в развитии отрасли.

Вирусы играют важную роль в инфекционной патологии свиней. Они вызывают болезни, которые причиняют значительный экономический ущерб свиноводческим хозяйствам (табл. 2.4.1). Наиболее опасная вирусная болезнь свиней — африканская чума свиней (АЧС), возбудитель которой обнаружен в ноябре 2007 г. у кабанов в Чеченской Республике. Вирус был занесен дикими свиньями из Грузии. С 2007 по 2011 г. заболевание домашних и диких свиней установлено на территории 24 субъектов Российской Федерации. Выявлено более 250 неблагополучных пунктов и уничтожено более 400 тыс. свиней. Прямые и косвенные потери от АЧС составили более 10 млрд руб.

Распространение заболевания создаёт угрозу продовольственной безопасности страны. Проблема АЧС — государственная проблема. Для предотвращения распространения и ликвидации АЧС на территории Российской Федерации необходима федеральная целевая программа и введение режима чрезвычайной ситуации на территориях, которые входят в первую угрожаемую зону по АЧС.

Важнейшей проблемой в промышленном свиноводстве является классическая чума свиней (КЧС). В свиноводческих хозяйствах промышленного типа, неблагополучных по КЧС, с помощью обычных вакцин нельзя ликвидировать заболевание. Учитывая данное обстоятель-

ство, в НПО «НАРВАК» разработана и производится концентрированная вакцина против КЧС, которая в 100 раз превышает активность существующих отечественных и зарубежных вакцин. Концентрированная вакцина КС безопасна для свиней любого возраста и создаёт максимально выраженный иммунитет против КЧС практически у всего поголовья [1].

Вирусные гастроэнтериты свиней чаще встречаются у поросят-сосунов в первые недели жизни, протекают остро с развитием изнурительной диареи и обезвоживания организма. Гибель новорождённых поросят составляет 30–90%.

Основные возбудители вирусных гастроэнтеритов свиней — вирусы трансмиссивного гас-

Таблица 2.4.1

Вирусные болезни свиней

Болезнь	Возбудитель			Основные симптомы	Заболевание человека
	семейство	род	вирус		
Африканская чума свиней	*Asfarviridae*	*Asfivirus*	ВАЧС (ASFV)	Лихорадка, пневмония, диарея	Нет
Болезнь Ауески (псевдобешенство)	*Herpesviridae*	*Varicellovirus*	ВБА (PRV)	Поражение ЦНС	Нет
Цирковирусные болезни свиней	*Circoviridae*	*Circovirus*	ЦВС-2 (PCV 2)	Синдром истощения, диарея, пневмония, аборт	Нет
Репродуктивно-респираторный синдром свиней	*Arteriviridae*	*Arterivirus*	ВРРСС (PRRSV)	Аборт, поражение органов дыхания	Нет
Трансмиссивный гастроэнтерит свиней	*Coronaviridae*	*Coronavirus*	ВТГС (TGEV)	Диарея	Нет
Эпизоотическая диарея свиней	*Coronaviridae*	*Coronavirus*	ВЭДС (PEDV)	Диарея	Нет
Ротавирусная болезнь свиней	*Reoviridae*	*Rotavirus*	РВС (PRV)	Диарея	Нет
Парвовирусная болезнь свиней	*Parvoviridae*	*Parvovirus*	ПВС (PPV)	Мумификация плодов	Нет
Болезнь Нипах	*Paramyxoviridae*	*Henipavirus*	ВН (NiV)	Лихорадка, поражение ЦНС	Да
Грипп свиней	*Orthomyxoviridae*	*Influenza A virus*	ВГС (H1N1, H3N2, H1N2)	Поражение органов дыхания	Да
Оспа свиней	*Poxviridae*	*Suipoxvirus*	ВОС (CWPV)	Поражение кожи	Нет
Болезнь Тешена	*Picornaviridae*	*Teschovirus*	ТВС (PTV)	Поражение ЦНС	Нет
Энцефаломиокардит свиней	*Picornaviridae*	*Cardiovirus*	ВЭМС (EMCV)	Поражение ЦНС и сердца	Нет
Везикулярная болезнь свиней	*Picornaviridae*	*Enterovirus*	ВВБС (SVDV)	Поражение кожи	Нет
Аденовирусная инфекция свиней	*Adenoviridae*	*Mastadenovirus*	АдВС-A, B, C (PAdV-A, B, C)	Диарея	Нет
Везикулярная экзантема свиней	*Caliciviridae*	*Vesivirus*	ВВЭС (VESV)	Поражение кожи	Нет
Японский энцефалит свиней	*Flaviviridae*	*Flavivirus*	ВЯЭ (JEV)	Мумификация плодов, аборт	Да
Классическая чума свиней	*Flaviviridae*	*Pestivirus*	ВКЧС (CSFV)	Лихорадка, летаргия, конъюнктивит	Нет

троэнтерита и эпизоотической диареи и ротавирус свиней. Для специфической профилактики вирусных гастроэнтеритов в НПО «НАРВАК» разработаны безопасные и высокоэффективные вакцины.

Основными возбудителями респираторных болезней свиней является вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней (РРСС) и цирковирус свиней 2-го типа (ЦВС-2). Респираторные болезни чаще отмечают у поросят 1,5–4-месячного возраста. Обычно заболеваемость составляет 30–70%, летальность может достигать 40%.

За последние 20 лет у свиней обнаружены 13 новых вирусов: вируса РРСС (ВРРСС), ЦВС-2, вирус гепатита Е, эндогенный ретровирус, вирус Менингле, торовирус, саповирус, лимфотропные герпесвирусы, вирус Нипах, вирус Бангвана, бокавирус, кобувирус и торкутеновирус свиней (табл. 2.4.2) [4, 6].

Два вируса — ВРРСС и ЦВС-2 — вызывают экономически значимые болезни свиней с конца прошлого столетия, хотя циркуляция их среди свиней была намного раньше. Ретроспективными серологическими исследованиями АТ к ВРРСС были обнаружены у свиней в хозяйствах Канады в 1979 г., а АТ к ЦВС-2 — в хозяйствах Бельгии в 1969 г. ВРРСС циркулировал среди свиней и не вызывал заболевания в течение 10 лет, а ЦВС-2 — более 20 лет. Несколько новых вирусов свиней (торкутеновирус, бокавирус, кобувирус, торовирус, лимфотропные герпесвирусы), как правило, вызывают бессимптомные инфекции. Вирусы гепатита Е, Менингле и Нипах поражают не только свиней, но и человека [4, 6]. Ниже будет дана краткая характеристика вирусов, обнаруженных у свиней в последние 15 лет.

Вирус гепатита Е (*ВГЕ*) (см. пар. 1.2.2.5.5 и 2.3.1.12) был впервые обнаружен у свиней в США в 1997 г. [7]. Он относится к роду *Hepevirus* сем. *Hepeviridae*.

У млекопитающих известно 4 генотипа ВГЕ. Штаммы ВГЕ, идентифицированные у свиней, относятся к генотипам 3 и 4. ВГЕ широко циркулирует в свиноводческих хозяйствах во всех

Таблица 2.4.2

Новые вирусы свиней

Вирусы	Семейство	Год обнаружения	Основные симптомы	Инфицирование человека
Вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней	*Arteriviridae*	1991	Поражение органов дыхания и размножения	Нет
Цирковирус свиней 2-го типа	*Circoviridae*	1997	Поражение органов дыхания, размножения и кожи	Нет
Вирус гепатита Е свиней	*Hepeviridae*	1997	Бессимптомно	Да
Эндогенный ретровирус свиней	*Retroviridae*	1997	Неизвестно	Нет
Вирус Менингле	*Paramyxoviridae*	1997	Патология репродукции	Да
Торовирус свиней	*Coronaviridae*	1998	Диарея	Неизвестно
Саповирус свиней	*Caliciviridae*	1999	Диарея	Возможно
Лимфотропные герпесвирусы свиней	*Herpesviridae*	1999	Неизвестно	Нет
Вирус Нипах	*Paramyxoviridae*	1999	Поражение ЦНС	Да
Торкутеновирус	*Anelloviridae*	2002	Неизвестно	Неизвестно
Вирус Бангвана	*Flaviviridae*	2007	Миокардит	Неизвестно
Бокавирус свиней	*Parvoviridae*	2008	Неизвестно	Неизвестно
Кобувирус свиней	*Picornaviridae*	2008	Неизвестно	Неизвестно

странах. В США 80–100% свиней инфицировано этим вирусом, однако клинические признаки болезни отсутствуют [7, 9]. Инфицирование поросят происходит фекально-оральным путём в 2–4-месячном возрасте, и вирус выделяется во внешнюю среду с фекалиями в течение 3–7 нед. Вирус размножается в клетках кишечника, лимфатических узлов и печени.

Свиньи являются резервуаром генотипов 3 и 4 ВГЕ. В экспериментальных условиях штаммы ВГЕ человека (генотипы 3 и 4) инфицируют свиней и, наоборот, штаммы ВГЕ свиней (генотипы 3 и 4) заражают обезьян.

В США у людей, проживающих в регионах с развитым свиноводством, АТ к ВГЕ встречаются в 6 раз чаще, чем у людей в иных регионах. Аналогичная закономерность отмечена в других странах. В печени свиней РНК ВГЕ обнаруживают в 1% случаев в Индии и в 11% в США [6].

Торкутеновирус свиней (см. пар. 1.2.1.3.2) (TTSuV — torgue teno sus virus) впервые был обнаружен в Японии в 2002 г. [8]. Он относится к роду *Iotatorquevirus* сем. *Anelloviridae*. Идентифицированы два вида этого вируса (TTSuV1 и TTSuV2), которые генетически различаются более чем на 50%. Внутривидовые генетические изменения составляют 15–30%.

Торкутеновирус распространён практически во всех свиноводческих хозяйствах. Он обнаружен в сыворотке крови, слюне, семени и фекалиях здоровых и больных свиней в Японии, США, Канаде, Бразилии, Испании, Германии, Китае и Корее. Как правило, отмечают совместное инфицирование свиней TTSuV1 и TTSuV2.

Патогенность TTSuV изучена недостаточно. Полагают, что этот вирус принимает участие в развитии синдрома послеотъёмного мультисистемного истощения и синдрома дерматита и нефропатии свиней.

Вирус проникает через плаценту и поражает плоды. Примерно у 22% поросят-гнотобиотов и 85% их матерей в сыворотке крови обнаружена вирусная ДНК. TTSuV выявлен в ряде коммерческих вакцин и 15 перевиваемых культурах клеток [6].

Бокавирус свиней (см. пар. 1.2.1.3.9) впервые был обнаружен в 2008 г. [2]. Он относится к роду *Bocavirus* сем. *Parvoviridae*.

Бокавирус свиней распространён во всех свиноводческих хозяйствах. Он был идентифицирован у свиней во многих странах, включая Швецию, Ирландию, США и Китай. В пробах фекалий здоровых поросят различного возраста бокавирус обнаруживают в 13–70% случаев. Часто бокавирус свиней идентифицируют у поросят с респираторными расстройствами [6].

Лимфотропные герпесвирусы свиней (*ЛГС*) (см. пар. 1.2.1.2.2). Два ЛГС впервые были обнаружены в 1999 г. [3]. Третий ЛГС идентифицирован в 2003 г. ЛГС относятся к роду *Macavirus* сем. *Herpesviridae*. Их часто обнаруживают в крови и лимфоидных органах здоровых свиней в Германии, Франции, Испании, Ирландии и США. Патогенность этих вирусов для свиней в естественных условиях не выяснена.

Торовирус свиней (см. пар. 1.2.2.2.2) впервые был обнаружен в Нидерландах в 1998 г. [5]. Он относится к роду *Torovirus* сем. *Coronaviridae* и имеет близкое генетическое родство (60–70%) с торовирусами КРС и лошадей. Возможна межвидовая рекомбинация между торовирусами. Торовирус свиней идентифицирован у поросят во многих странах, включая Нидерланды, Бельгию, Швейцарию, Венгрию, Италию, Испанию и Южную Корею. Специфические АТ обнаружены в сыворотке крови 50–100% поросят различного возраста. У 6–40% поросят в период доращивания в фекалиях выявляют торовирус свиней. Роль вируса в развитии диареи у поросят остаётся невыясненной [6].

Саповирус свиней (см. пар. 1.2.2.5.7) относится к роду *Sapovirus* сем. *Caliciviridae*. Различают 5 генотипов саповирусов; у свиней обнаружен 3-й генотип, у человека — остальные четыре генотипа. Возможна межвидовая рекомбинация между саповирусами.

Саповирус свиней часто обнаруживают в фекалиях здоровых и больных (диарея) поросят во многих странах, включая Венгрию, Италию, Испанию, Японию, Канаду, Бразилию и Южную Корею. Роль саповируса свиней в развитии диареи у людей окончательно не выяснена [6].

Вирус Менегле (см. пар. 1.2.2.1.2) обнаружен в Австралии в 1997 г. [10]. Он относится к роду *Rubulavirus* сем. *Paramyxoviridae*. Вирус Менегле у инфицированных свиноматок проникает через плаценту и вызывает гибель эмбрионов и плодов. У поросят любого возраста и взрослых небеременных животных заболевание протекает бессимптомно. Резервуаром вируса являются растительноядные крыланы рода *Pteropus*. У людей вирус вызывает лихорадку, образование сыпи и длительную слабость.

Литература

1. *Сергеев В.А., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И.* Классическая чума свиней в промышленном свиноводстве // Ветеринария. — 2001. — № 9. — С. 10–15.
2. *Blomstrom A.L., Belak S., Fossum C. et al.* Detection of a novel porcine boca-like virus in the background of porcine circovirus type 2 induced postweaning multisystemic wasting syndrome // Virus Res. — 2009. — V. 146. — P. 125–129.
3. *Ehlers B., Ulrich S., Goltz M.* Detection of two novel porcine herpesviruses with high similarity to gammaherpesviruses // J. Gen. Virol. — 1999. — V. 80. — P. 971–978.
4. *Field H., de Jong C.E., Halpin K. et al.* Henipaviruses and fruit bats, Papua New Guinea // Emerg. Infect. Dis. — 2013. — V. 19. — № 4. — P. 670–671.
5. *Kroneman A., Cornelissen L.A., Horzinek M.C.* Identification and characterization of a porcine torovirus // J. Virol. — 1998. — V. 72. — P. 3507–3511.
6. *Meng X.J.* Emerging and re-emerging swine viruses // Transbound. Emerg. Dis. — 2012. — V. 59. — Suppl. 1. — P. 85–102.
7. *Meng X.J., Purcell R.H., Halbur P.G. et al.* A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1997. — V. 94. — P. 9860–9865.
8. *Okamoto H., Takahashi M., Nishizawa T. et al.* Genomic characterization of TT viruses (TTVs) in pigs, cats and dogs and their relatedness with species-specific TTVs in primates and tupaias // J. Gen. Virol. — 2002. — V. 83. — P. 1291–1297.
9. *Paula V.S., Wiele M., Mbunkan A.H. et al.* Hepfttitus E virus genatype 3 strains in domestic pegs, Cameroon // Emerg. Infect. Dis. — 2013. — V. 19. — № 4. — P. 666–668.
10. *Philbey A.W., Kirkland P.D., Ross A.D. et al.* An apparently new virus (family Paramyxoviridae) infectious for pigs, humans, and fruit bats // Emerg. Infect. Dis. — 1998. — V. 4. — P. 269–271.

2.4.1.1.1. Классическая чума свиней (см. пар. 1.2.2.5.14)

(*Забережный А.Д., Непоклонов Е.А.*)

Классическая чума свиней (КЧС) — высококонтагиозная вирусная болезнь домашних и диких свиней. Болезнь может протекать в разных формах, включая острую, хроническую, атипичную. Последняя — наиболее коварна, так как трудно выявляется и сопряжена с трансплацентарной передачей вируса потомству. Инфицированные таким образом поросята могут оставаться клинически здоровыми, серонегативными и длительно выделять вирус в окружающую среду [20]. Характерная особенность течения КЧС в последнее десятилетие — лёгкая и хроническая форма заболевания с нарушением функции воспроизводства. Наиболее опасный путь распространения болезней — это завоз латентно инфицированных свиней, а также использование инфицированной спермы [1, 2, 22, 23, 27, 31].

Этиология. Вирус КЧС (Hog Cholera Virus или Classical Swine Fever Virus) относится к роду *Pestivirus* сем. *Flaviviridae*. Вирусней-трализующей активностью обладают преимущественно АТ к гликопротеину Е2, в меньшей степени — АТ к Erns. Гликопротеин Е2 играет главную роль в формировании протективного иммунитета против КЧС [4, 5]. Вирус чувствителен к эфиру, хлороформу, детергентам, разрушается трипсином. Стабилен при pH 5–10. В культуральной жидкости он теряет инфекционность через 10 мин при 60 °С, в дефибринированной крови остаётся активным в течение 30 мин при 68 °С. Период полураспада при pH 4 и 4 °С составил 260 ч, а при pH 4 и 21 °С — 11 ч. В охлаждённом мясе вирус теряет инфекционность через 2–4 мес., в замороженном — сохраняется несколько лет, в солонине — более 10 мес., в копченостях — 3 мес. В трупах вирус инактивируется через 3–5 сут, в почве — через 1–2 нед. Для дезинфекции применяют 2% раствор едкого натрия, формалин, хлорную известь [21, 25].

Эпизоотология. Свиньи — единственные животные, восприимчивые к вирусу КЧС. Экс-

периментально КЧС передаётся оральным, интраназальным, конъюнктивальным, генитальным и различными парентеральными путями.

Распространение КЧС при искусственном осеменении инфицированной спермой, явившемся одной из причин эпизоотии в Нидерландах в 1997–1998 гг., получило экспериментальное подтверждение. Свиньи, инфицированные КЧС, могут выделять вирус до появления клинических признаков заболевания [20, 21]. Во время болезни вирус выделяется со всеми секретами и экскретами; слюной, мочой и фекалиями. Свиньи, инфицированные умеренно вирулентным вирусом, развивают хроническую инфекцию и постоянно или периодически выделяют вирус до смерти. Персистентно инфицированные поросята могут рождаться при экспериментальном заражении вирулентным вирусом матерей на 70–90 сут супоросности. Конгенитально инфицированные поросята, родившиеся клинически здоровыми благодаря иммунокомпетентности, с эпизоотологической точки зрения — наиболее опасны, хотя таких поросят в инфицированном стаде относительно немного. При попадании таких поросят в хозяйство с неиммунными к КЧС свиньями возникает острая вспышка заболевания. Для изучения эпизоотического процесса применяют генотипирование изолятов вируса КЧС, выделяя 3 генотипа и их подтипы [18]. Генотип устанавливают на основе филогенетического анализа первичной структуры определённых участков генома, расположенных на нетранслируемых концевых участках, а также в гене главного гликопротеина E2 [29]. Серотипирование для вируса КЧС не разработано, несмотря на имеющиеся данные о детальном эпитопном картировании поверхностных антигенов [4, 5, 28].

Патогенез и клиническая картина. Главные клетки-мишени для вируса — эндотелиальные, лимфоретикулярные клетки, макрофаги и некоторые виды эпителиоцитов. Происходящие в них патологические изменения обусловливают клинические признаки. В случае пренатального заражения, в ранних фазах онтогенеза, вирус воздействует на дифференцирование органов и ведёт к порокам развития [24]. В постнатальный период заражения повреждения характеризуются общим широко распространённым тромбозом и/или повреждением эндотелия, вызывая геморрагический диатез и петехиальные кровоизлияния. Острая инфекция встречается наиболее часто у неиммунных свиней, вызывается высоковирулентными штаммами и характеризуется лимфатической, виремической и висцеральной фазами размножения вируса.

Множественные кровоизлияния в острой фазе КЧС — следствие дегенерации эндотелиальных клеток в сочетании с тромбоцитопенией и нарушением синтеза фибриногена [17].

Обычно инкубационный период составляет 7–10 сут. У инфицированных свиней гипертермия, лейкопения, геморрагии слизистых и серозных оболочек наиболее типичные признаки. Заболевание характеризуется тромбоцитопенией, конъюнктивитом, парезами, респираторными симптомами, синюшностью живота, внутренней поверхности ног, носа и ушей. Нарушения ЦНС и запор с последующей диареей являются также характерными симптомами болезни. Серьёзность клинических признаков в значительной степени зависит от возраста животных и вирулентности вируса [16, 17]. При всех формах течения инфекции у животных развивается виремия по крайней мере до тех пор, пока наблюдаются клинические признаки. Смерть наступает через 2–3 нед. после заражения (острое течение) или через 1–3 мес. (хроническое течение). Результат внутриутробного заражения плодов зависит в значительной степени от времени супоросности и может приводить к абортам, мёртворождению, мумификациям, уродствам или рождению слабых или постоянно виремичных поросят [24]. Хотя персистентно инфицированное потомство может быть клинически нормальным при рождении, но впоследствии оно также гибнет от КЧС. Наблюдали выживание таких животных в период до 11 мес. после рождения. Это течение инфекции известно как «позднее начало КЧС» [16].

Лабораторная диагностика КЧС необходима, так как клинические симптомы легко перепутать с симптомами африканской чумы

свиней, других заболеваний вирусной и бактериальной природы. Изоляция вируса в культуре клеток служит «золотым стандартом» [19]. Вирус может быть выделен из суспензий органов животных или лейкоцитов в период виремии. Предпочтительные органы — селезёнка, миндалины, лимфатические узлы, лёгкое, околоушные железы и почки. Визуализация вируса основана на выявлении вирусного антигена МФА или иммуноферментного окрашивания инфицированных клеточных культур. Подобным образом выявляют вирус и в тканевых срезах. Серологические методы основаны на выявлении специфических АТ главным образом в РН или конкурентном твердофазном ИФА [9, 13, 30]. Иммунохроматографические методы рассчитаны на быстрое выявление АТ непосредственно в хозяйствах, что важно при возникновении подозрения на КЧС [14]. Молекулярные методы основаны на обнаружении вирусного генома (в разных модификациях ПЦР), анализе первичной структуры генома [13, 15]. Дифференциация вакцинного и вирулентного штаммов основана на рестриктазном анализе продукта ПЦР [32].

Профилактика и меры борьбы с КЧС в разных странах различны. Одни полностью исключают вакцинацию, другие прибегают к ней в случае крайней необходимости как к вынужденной и временной мере, третьи используют её как основную меру борьбы и профилактики КЧС. Для специфической профилактики КЧС применяют живые аттенуированные вакцины на основе штамма С и ряда других, а в России — ЛК (ВНИИВВиМ) и КС (НПО «НАРВАК») [1, 8]. Данный тип вакцин обеспечивает быструю (в течение нескольких суток) защиту от клинических проявлений заболевания, а также снижает уровень циркуляции вируса в стаде [11]. Установлены связанные с этим механизмы клеточного иммунного ответа [10–12]. В США и Европе накоплен опыт по искоренению КЧС и переходу к политике невакцинации. В основе этой стратегии была заложена вакцинация, сопровождаемая диагностическими и ветеринарно-санитарными мерами. Достижение и подтверждение благополучного статуса по КЧС стало возможным благодаря эффективным иммуноцитохимическим методам выявления вирусного антигена. Поскольку применение живых вакцин маскирует циркуляцию вируса КЧС, во всём мире принимаются попытки создать маркированные вакцины для серологической дифференциации инфицированных и вакцинированных животных. Инактивированные вакцины на основе гликопротеина Е2 отвечают этим требованиям [6, 7, 26, 28], однако они менее эффективны, чем живые аттенуированные. Сегодня в ряде лабораторий созданы инфекционные копии генома вируса КЧС [3, 23], что обеспечивает возможность генетических манипуляций, изучение и изменение биологических свойств вакцинных штаммов в целях создания нового поколения вакцин.

Литература

1. *Сергеев В.А.* Вирусные вакцины. — Киев: Урожай, 1993. — С. 292–294.
2. *Гребенникова Т.В., Забережный А.Д., Алипер Т.И. и др.* Генетические характеристики штамма КС вируса классической чумы свиней: анализ первичной структуры трех поверхностных гликопротеинов: Erns, E1, E2 // Мол. генетика, микробиол. и вирусол. — 1999. — Т. 2. — С. 34–40.
3. *Забережный А.Д.* Применение технологии рекомбинантных инфекционных геномов для изучения РНК-содержащих вирусов // Мол. генетика, микробиол. и вирусол. — 2004. — Т. 4. — С. 13–19.
4. *Костина Л.В., Непоклонов Е.А., Забережный А.Д. и др.* Эпитопное картирование антигенных детерминант гликопротеина Е2 вируса классической чумы свиней при помощи синтетических пептидов // Мол. генетика, микробиол. и вирусол. — 2009. — Т. 3. — С. 26–31.
5. *Костина Л.В., Непоклонов Е.А., Забережный А.Д. и др.* Получение и характеристики моноклональных антител к гликопротеину Е2 (gp55) вируса классической чумы свиней // Вопр. вирусол. — 2008. — Т. 5. — С. 36–40.
6. *Кривонос А.В., Забережный А.Д., Гребенникова Т.В. и др.* Синтез и иммунохимические свойства рекомбинантного главного поверхностного гликопротеина Е2 вируса классической чумы свиней // Вопр. вирусол. — 2000. — № 2. — С. 29–36.
7. *Цибезов В.В., Богданова В.С., Забережный А.Д. и др.* Иммунизация животных рекомбинантным поверхностным гликопротеином Е2 из вируса классической чумы свиней // Вопр. вирусол. — 2000. — С. 36–41.
8. *Blome S., Aebischer A., Lange E. et al.* Comparative evalution of live marker vaccine candidates

«Cp_E2alf» and along with C-strain «Riems» after oral vaccination // Vet. Microbiol. — 2012. — V. 158. — T 1–2. — P. 42–59.
9. *Colijn E.O., Bloemraad M., Wensvoort G.* An improved ELISA for the detection of serum antibodies directed against classical swine fever virus // Vet. Microbiol. — 1997. — V. 59. — P. 15–25.
10. *Ganges L., Nunez J.I., Sobrino F. et al.* Recent advances in the development of recombinant vaccines against classical swine fever virus: cellular responses also play a role in protection // Vet. J. — 2008. — V. 177. — P. 169–177.
11. *Graham S.P., Everett H.E., Haines F.J. et al.* Challenge of pigs with classical swine fever viruses after C-strain vaccination reveals remarkably rapid protection and insights into early immunity // PLoS One. — 2012. — V. 7. — P. 29310.
12. *Graham S.P., Haines F.J., Johns H.L. et al.* Characterisation of vaccine-induced, broadly cross-reactive IFN-γ secreting T cell responses that correlate with rapid protection against classical swine fever virus // Vaccine. — 2012. — V. 30. — P. 2742–2748.
13. *Greiser-Wilke I., Blome S., Moennig V.* Diagnostic methods for detection of Classical swine fever virus — status quo and new developments // Vaccine. — 2007. — V. 25. — P. 5524–5530.
14. *Li X., Wang L., Shi X. et al.* Development of an immunochromatographic strip for rapid detection of antibodies against classical swine fever virus // J. Virol. Methods. — 2012. — V. 180. — P. 32–37.
15. *Hoffmann B., Blome S., Bonilauri P. et al.* Classical swine fever virus detection: results of a real-time reverse transcription polymerase chain reaction ring trial conducted in the framework of the European network of excellence for epizootic disease diagnosis and control // J. Vet. Diagn. Invest. — 2011. — V. 23. — P. 999–1004.
16. *Liess B.* The course of the natural swine fever virus infection in individual swine and investigations on the development of inapparent swine fever infections // CEC Seminar on «Diagnosis and epizootiology of classical swine fever». — Amsterdam, 1976. — V. 5486. — P. 99–113.
17. *Liess B.* Pathogenesis and epidemiology of hog cholera // Ann. Res. Vet. — 1987. — V. 18. — P. 139–145.
18. *Lowings P., Ibata G., Needham J. et al.* Classical swine fever virus diversity and evolution // J. Gen. Virology. — 1996. — V. 77. — P. 1311–1321.
19. *Manual* of diagnosis tests and vaccine for terrestrial animals. — 7th ed. — 2012. — Chapter 2.8.3. — P. 1089–1104.
20. *Mengeling W.L., Packer R.A.* Pathogenesis of chronic hog cholera. Host response // Amer. J. Vet. Res. — 1969. — V. 30. — P. 409–417.
21. *Moennig V.* Pestivirus // Vet. Microb. — 1990. — V. 23. — P. 35–54.
22. *Moorman R.J.M., Warmerrdam P.A.M., van der Meer B. et al.* Nucleotide sequence of hog cholera virus RNA: properties of the polyprotein encoded by the open reading frame spanning the viral genomic RNA // Vet. Microbiol. — 1990. — V. 23. — P. 185–191.
23. *Moormann R.J.M., Van Gennip H.G.P., Miedema G.K.W. et al.* Infection RNA transcribed from an engineered full-length cDNA template of the genome of a pestivirus // J. Virol. — 1996. — V. 70. — P. 763–770.
24. *Van Oirchot J.T.* A congenital persistent swine fever infaction. I. Clinical and virological observations // Vet. Microbiol. — 1977. — V. 2. — P. 121–132.
25. *Pharo H., Cobb S.P.* The spread of pathogens through trade in pig meat: overview and recent developments // Rev. Sci. Tech. — 2011. — V. 30. — P. 139–148.
26. *Terpstra C., Wensvoort G.* The protective value of vaccine-induced neutralising antibody titers in swine fever // Vet. Microbiol. — 1988. — V. 16. — P. 123–128.
27. *Thiel H.J., Stark R., Weiland E. et al.* Hog Cholera Virus: Molecular Composition of virions from a pestivirus // J. Of Virology. — 1991. — V. 65. — P. 4705–4712.
28. *Van Rijn P.A., Bossers A., Wenswoort G. et al.* Classical swine fever virus (CSFV) envelope protein E2 containing one structural antigenic unit protects pigs from lethal CSFV infection // Virology. — 1996. — V. 77. — P. 2737–2746.
29. *Vlasova A., Grebennikova T., Zaberezhny A. et al.* Molecular epidemiology of classical swine fever in the Russian Federation // J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. Public Health. — 2003. — V. 50. — P. 363–367.
30. *Yang Z.H., Li L., Pan Z.S.* Development of multiple ELISAs for the detection of antibodies against classical swine fever virus in pig sera // Virol. Sin. — 2012. — V. 27. — P. 48–56.
31. *Weiland E., Ahl R., Stark R. et al.* A second envelope glycoprotein mediates neutralization of a pestivirus, hog cholera virus // J. Virol. — 1992. — V. 66. — P. 3677–3682.
32. *Zaberezhny A.D., Grebennikova T.V., Kurinnov V.V. et al.* Differentiation between vaccine strain and field isolates of classical swine fever virus using polymerase chain reaction and restriction test // Dtsch. Tierarztl. Wschr. — 1999. — V. 106. — P. 394–397.

2.4.1.1.2. Цирковирусные болезни свиней (см. пар. 1.2.1.3.12)

(*Орлянкин Б.Г., Алипер Т.И.*)

Этиология. Впервые цирковирус свиней (ЦВС) был обнаружен немецкими исследователями Tischer и соавт. в 1974 г. как нецитопатогенный контаминант перевиваемой культуры клеток почек поросят РК-15. В дальнейшем при

обследовании свиней в ряде стран мира с развитым свиноводством (Великобритания, Германия, Бельгия, Испания, Канада, США) АТ к ЦВС были выявлены в 25–98% случаев, что свидетельствует о его широкой циркуляции в популяции свиней. Заражение поросят различного возраста (от рождения до 9 мес.) ЦВС не сопровождалось развитием каких-либо клинических признаков и патологоанатомических изменений. В связи с этим этот вирус считают непатогенным для свиней [1, 13].

В 1998 г. несколькими группами исследователей из тканей поросят с синдромом послеотъёмного мультисистемного истощения (СПМИ) в культуре клеток РК-15 были изолированы новые антигенно родственные между собой штаммы ЦВС, которые отличались от вируса-контаминанта. ЦВС, обнаруженный как нецитопатогенный контаминант перевиваемой культуры клеток РК-15, обозначили ЦВС-1, а ЦВС, вызывающий у поросят СПМИ, — ЦВС-2 [6, 13].

ЦВС-1 и ЦВС-2 входят в состав рода *Circovirus* сем. *Circoviridae* (см. пар. 1.2.1.3.12). Все выделенные во многих странах мира штаммы ЦВС-2 имеют близкое антигенное и генетическое родство. Идентичность нуклеотидной последовательности составляет более 94%. Определена полная первичная структура генома многих изолятов ЦВС-2, на основании которой они подразделены на пять генотипов: ЦВС-2a; ЦВС-2b; ЦВС-2c; ЦВС-2d; ЦВС-2e. Наибольшей патогенностью обладает ЦВС-2b; он широко распространён в свиноводческих хозяйствах многих стран [3, 6, 13].

ЦВС-2 или цирковирусный антиген обнаруживают при различных заболеваниях свиней, включая СПМИ, синдром дерматита и нефропатии свиней (СДНС), репродуктивные нарушения и респираторные болезни свиней. Все эти заболевания в Европе называют ЦВС-болезни свиней, а в Северной Америке — ЦВС-ассоциированные болезни свиней [7, 12, 15].

Синдром послеотъёмного мультисистемного истощения впервые был зарегистрирован в Канаде в 1991 г. у поросят в период доращивания. В настоящее время это заболевание широко распространено в свиноводческих хозяйствах многих стран мира и причиняет значительный экономический ущерб. Так, в странах ЕС потери от СПМИ оцениваются в 600–900 млн евро. В США экономический ущерб составляет в среднем 3–4 доллара на каждого рождённого поросёнка.

В естественных условиях СПМИ часто отмечают у 2–4-месячных поросят, редко — у животных месячного и старше 5-месячного возраста. В различных хозяйствах заболеваемость их обычно составляет 5–30% (иногда 50–60%), смертность — 4–20%. Частота и тяжесть болезни зависят от численности свиней в хозяйстве, их иммунного статуса и технологии производства. СПМИ чаще развивается у поросят, рождённых с низкой массой [3, 8, 15].

Распространение ЦВС-2 в свиноводческих хозяйствах по всему миру оценивают по обнаружению специфических АТ в сыворотке крови свиней и выявлению вируса или вирусного антигена в тканях и органах поросят. В последние годы циркуляция ЦВС-2 в хозяйствах усиливается. Серопозитивных по ЦВС-2 свиней выявляют практически во всех обследованных хозяйствах в 30–100% случаев. У диких свиней специфические АТ обнаружены в 33–89% случаев. Материнские АТ к вирусу сохраняются у поросят в большинстве случаев до 5–14-недельного возраста.

СПМИ отмечают не во всех инфицированных хозяйствах. Серологическими исследованиями, проведёнными в ряде стран с развитым свиноводством (Бельгия, Испания, Великобритания, Канада, США), АТ к ЦВС-2 обнаружены у 80–95% свиноматок и молодняка на откорме независимо от наличия или отсутствия в хозяйствах СПМИ. У поросят в хозяйствах без СПМИ материнские АТ к ЦВС-2 сохраняются более длительный период, чем у поросят в хозяйствах с СПМИ.

В естественных условиях клинические признаки болезни очень разнообразны и их чаще наблюдают у поросят через 3–4 нед. после отъёма. К основным признакам относят отставание в росте и истощение. Другие признаки болезни — одышка, увеличение паховых лимфатических узлов, диарея, бледность кожи и жел-

туха — развиваются с неодинаковой частотой. Иногда отмечают кашель, лихорадку, атаксию, парез конечностей и внезапную гибель поросят. В хозяйствах в период вспышки болезни гибель поросят увеличивается в 3–4 раза [12, 14, 15].

На вскрытии обнаруживают увеличение многих лимфатических узлов в 2–5 раз, пневмонию, гепатит и нефрит. Иногда на селезёнке отмечают инфаркты, а в желудке — язвы. Гистологически постоянно выявляют интенсивное разрушение лимфоцитов в лимфоидных органах — тимусе, селезёнке, лимфатических узлах [7, 14].

Диагноз на СПМИ ставят на основании трёх критериев:

1) наличие клинических признаков болезни: отставание в росте, истощение, одышка, увеличение паховых лимфатических узлов;
2) обнаружение характерных микроскопических поражений на срезах лимфоидных органов: разрушение лимфоцитов, гранулематозное воспаление, тельца-включения;
3) выявление большого количества вируса или вирусного антигена в лимфоидной ткани поросят методами иммуногистохимии, с помощью гибридизации нуклеиновых кислот на срезах *in situ* [8, 12, 15].

Обнаружение только ЦВС-2 не свидетельствует о наличии заболевания, поскольку примерно у половины здоровых поросят в крови выявляют вирус.

Синдром дерматита и нефропатии свиней впервые описан английскими исследователями в 1993 г. В дальнейшем это заболевание было зарегистрировано во многих странах мира. Полагают, что причиной болезни служат ЦВС-2 и другие факторы. Заражаются, как правило, поросята 1,5–4-месячного возраста и редко взрослые свиньи. Заболеваемость обычно составляет менее 1%, летальность очень высокая (50–100%). В Великобритании в некоторых хозяйствах при вспышке СДНС гибель поросят достигала 20–60% [3, 8, 15].

Клинически у больных поросят отмечают потерю аппетита, угнетение, прострацию, лихорадку, отёк подкожной ткани в области живота, красные некротические поражения кожи, чаще на задних конечностях и в области промежности, кровоизлияния в коже. Наряду с СДНС, у поросят может наблюдаться СПМИ, однако связь между этими заболеваниями не установлена. Гибель животных чаще происходит в результате острой почечной недостаточности.

Наибольшие поражения происходят в почках, они увеличены, плотные, в корковом слое регистрируют красноватые точечные поражения (кровоизлияния), почечная лоханка отёчная. Гистологически наблюдают некротический гломерулит (воспаление почечных клубочков) и интерстициальный нефрит. Как правило, у поросят отмечают поражения кожи и почек, в редких случаях поражается или кожа, или почки. Почечные и другие лимфатические узлы могут быть увеличены в размере, на разрезе — красного цвета. В селезёнке иногда обнаруживают инфаркты [7, 14].

Диагноз на СДНС ставят на основании двух критериев: 1) наличия клинических признаков болезни — геморрагические и некротические поражения кожи; 2) обнаружения характерных макро- и микроскопических поражений почек — кровоизлияния в корковом слое, некротический и фибринозный гломерулонефрит [12, 14].

СДНС необходимо дифференцировать от КЧС, особенно при инфицировании низковирулентными штаммами вируса.

Репродуктивные нарушения свиней. Этот синдром впервые был зарегистрирован в Канаде в 1999 г., а затем во многих странах мира. ЦВС-2 проникает через плаценту свиноматок и вызывает гибель эмбрионов и плодов, аборты во второй половине беременности, рождение мёртвых и слабых поросят [3, 10, 15].

В течение 10 лет (1999–2009) в ряде стран было обследовано более 700 ферм с нарушениями репродукции. Методом ПЦР исследованы пробы патологического материала от 2916 плодов; в 728 плодах (25%) обнаружена вгДНК. Полагают, что репродуктивные нарушения, обусловленные ЦВС-2, составляют 10–20% от всех случаев патологии репродукции инфекционной природы.

ЦВС-2 поражает хряков и может периодически выделяться со спермой в течение длительного времени (более 6 мес.). При исследовании методом ПЦР 2155 проб семени хряков из 93 племенных ферм в 298 пробах (14%) выявлена вирусная ДНК [10].

У мертворождённых поросят обнаруживают гипертрофию сердца и застойную гиперемию печени. В миокарде отмечают множественные некротические участки белого цвета. Гистологически наблюдают фиброзный и некротический миокардит. В миокарде плодов и мертворождённых поросят содержится большое количество антигена ЦВС-2, что свидетельствует об интенсивном размножении вируса в быстро делящихся клетках сердца [7, 14].

Диагноз на репродуктивные нарушения ставят на основании трех критериев:

1) наличия клинических признаков болезни — аборты во второй половине беременности, рождение мёртвых и слабых поросят;
2) обнаружения характерных макро- и микроскопических поражений сердца у мертворождённых поросят — гипертрофия сердца, фибринозный и некротический миокардит;
3) выявления большого количества вируса или вирусного антигена в поражённых участках миокарда — иммуногистохимия, гибридизация *in situ* [8, 12, 15].

Респираторные болезни свиней. Основными возбудителями респираторных болезней свиней являются ЦВС-2, ВРРСС, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*. Наиболее часто в поражённых лёгких обнаруживают ЦВС-2 (18–65%), ВРРСС (12–42%), *Pasteurella multocida* (23–52%), *Mycoplasma hyopneumoniae* (14–51%). В большинстве случаев (76–88%) в лёгких выявляют два и более патогена. ЦВС-2 наиболее интенсивно размножается в лёгких, чем другие вирусные патогены, и поражает в 3 раза больше клеток, чем ВРРСС. Последний усиливает размножение ЦВС-2. Антиген ЦВС обнаруживают в большом количестве в эпителиальных клетках бронхиол и альвеолярных макрофагах, тогда как ВРРСС — только в макрофагах и в меньшем количестве. Полагают, что в развитии пролиферативной и некротической пневмонии свиней основную роль играют ЦВС-2 и вирус РРСС. В отличие от СПМИ лимфоидная ткань при респираторных болезнях не поражается [2, 11, 15].

У больных поросят отмечают повышение температуры тела, угнетение, длительную одышку, кашель, учащённое дыхание и истечение из носа. Нередко наблюдают конъюнктивит и диарею.

У павших животных обнаруживают серозно-фибринозный экссудат в грудной и брюшной полостях, отёк лёгких и очаговую пневмонию. При хроническом течении болезни отмечают фибринозный плеврит и перикардит, а также инкапсулированные некротические очаги в лёгких. Гистологически наблюдают интерстициальную пневмонию с перибронхиальным фиброзом.

Диагноз на респираторные болезни свиней, ассоциированные с ЦВС-2, ставят на основании четырёх критериев: 1) наличия длительной одышки (диспноэ); 2) обнаружения характерных микроскопических поражений лёгких — интерстициальная пневмония с перибронхиальным фиброзом; 3) выявления ЦВС-2 или вирусного антигена в лёгких — иммуногистохимия и гибридизация *in situ*; 4) отсутствия характерных микроскопических поражений в лимфоидных органах [8, 12, 14].

Для специфической профилактики цирковирусных болезней свиней разработаны и производятся пять вакцин. Все они изготавливаются из ЦВС-2а или капсидного белка этого вируса [4, 5, 8, 9].

Первая коммерческая вакцина CIRCOVAC изготавливается во Франции с 2004 г. из инактивированного ЦВС-2 и используется для вакцинации ремонтных свинок и свиноматок. Первичную вакцинацию ремонтных свинок проводят двукратно за 5 и 2 нед. до осеменения; свиноматок — за 6 и 3 нед. до опороса. Ревакцинируют свиноматок однократно в период каждой последующей беременности за 2–4 нед. до опороса. Защита поросят осуществляется за счёт материнских АТ, передающихся с молозивом (пассивный иммунитет). Вакцинация свиноматок также сопровождается улучшением репродуктивных показателей. От каждой вакци-

нированной свиноматки при опоросе получают на 1,0–1,4 поросёнка больше, чем от невакцинированной. Число поросят в каждом помёте при отъёме увеличивается на одну голову. Недавно эту вакцину стали использовать для иммунизации поросят с 3-недельного возраста.

В США разработана инактивированная вакцина Suvaxyn PCV2 (Fostera PCV) из химерного вируса, состоящего из непатогенного ЦВС-1, в составе которого ген капсидного белка заменён на аналогичный ген ЦВС-2. Вакцину вводят поросятам однократно с 3-недельного возраста.

Три коммерческие вакцины (Ingelvac CircoFLEX, Circumvent, Porcilis PCV) изготавливают не из цельных вирусных частиц, а на основе капсидного белка, продуцированного в бакуловирусной системе. Рекомбинантными субъединичными вакцинами иммунизируют поросят с 2–3-недельного возраста. Все коммерческие вакцины обеспечивают значительное снижение заболеваемости и гибели поросят в периоды доращивания и откорма.

В нашей стране в НПО «НАРВАК» впервые разработана рекомбинантная субъединичная вакцина «ВЕРРЕС-ЦИРКО», которая предназначена для иммунизации поросят начиная с двухнедельного возраста, а также ремонтных свинок, свиноматок и хряков-производителей. По эффективности вакцина не уступает зарубежным аналогам [4].

Коммерческие вакцины против цирковирусных болезней свиней широко применяют в различных странах с развитым свиноводством. Так, в Германии, Великобритании, Ирландии, Австралии и Швейцарии вакцинируют более 80% поросят, в США, Канаде, Мексике, Бразилии и Чили — 80–98%, в Японии и Южной Корее — 70–90%. В Австралии, где цирковирусные болезни свиней протекают в субклинической форме, иммунизируют 34% поросят. Низкий уровень вакцинации в Китае и Вьетнаме — около 5% поросят. В нашей стране иммунизируют примерно 30% поросят.

Литература

1. *Орлянкин Б.Г., Алипер Т.И., Непоклонов Е.А.* Современные представления о цирковирусах свиней // Сельскохоз. биол. — 2002. — № 6. — С. 29–37.
2. *Орлянкин Б.Г., Алипер Т.И., Непоклонов Е.А.* Инфекционные респираторные болезни свиней // Ветеринария. — 2005. — № 11. — С. 3–6.
3. *Орлянкин Б.Г., Мишин А.М.* Цирковирусные болезни свиней // Свиноводство. — 2010. — № 5. — С. 50–53.
4. *Орлянкин Б.Г., Мишин А.М., Алипер Т.И.* Специфическая профилактика цирковирусных болезней свиней // Свиноводство. — 2011. — № 2. — С. 67–68.
5. *Beach N.M., Meng X.J.* Efficacy and future prospects of commercially available and experimental vaccines against porcine circovirus type 2 (PCV2) // Virus Res. — 2012. — V. 164. — P. 33–42.
6. *Finsterbusch T., Mankertz A.* Porcine circoviruses — small but powerful // Virus Res. — 2009. — V. 143. — P. 177–183.
7. *Gillespie J., Opriessnig T., Meng X.J. et al.* Porcine circovirus type 2 and porcine circovirus-associated disease // J. Vet. Intern. Med. — 2009. — V. 23. — P. 1151–1163.
8. *Grau-Roma L., Fraile L., Segales J.* Recent advances in the epidemiology, diagnosis and control of diseases caused by porcine circovirus type 2 // Vet. J. — 2011. — V. 187. — P. 23–32.
9. *Kekarainen T., McCullough K., Fort M. et al.* Immune responses and vaccine-induced immunity against porcine circovirus type 2 // Vet. Immunol. Immunopathol. — 2010. — V. 136. — P. 185–193.
10. *Madson D.M., Opriessnig T.* Effect of porcine circovirus type 2 (PCV2) infection on reproduction: disease, vertical transmission, diagnostics and vaccination // Anim. Health Res. Rev. — 2011. — V. 12. — P. 47–65.
11. *Opriessnig T., Halbur P.G.* Concurrent infections are important for expression of porcine circovirus associated disease // Virus Res. — 2012. — V. 164. — P. 20–32.
12. *Opriessnig T., Meng X.J., Halbur P.G.* Porcine circovirus type 2-associated disease: update on current terminology, clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis, and intervention strategies // J. Vet. Diagn. Invest. — 2007. — V. 19. — P. 591–615.
13. *Ramamoorthy S., Meng X.J.* Porcine circoviruses: a manuscule yet mammoth paradox // Anim. Health Res. Rev. — 2008. — V. 10. — P. 1–20.
14. *Segales J.* Porcine circovirus type 2 (PCV2) infections: clinical signs, pathology and laboratory diagnosis // Virus Res. — 2012. — V. 164. — P. 10–19.
15. *Segales J., Allan G.M., Domingo M.* Porcine circovirus diseases // Anim. Health Res. Rev. — 2005. — V. 6. — P. 119–142.
16. *Tischer I., Rasch R., Tochtermann G.* Characterization of papovavirus- and picornavirus-like particles in permanent pig kidney cell lines // Zentralbl. Bakteriol. A. — 1974. — V. 226. — P. 153–167.

2.4.1.1.3. Репродуктивно-респираторный синдром свиней (см. пар. 1.2.2.2.1)

(*Орлянкин Б.Г., Алипер Т.И.*)

Репродуктивно-респираторный синдром свиней (РРСС) — контагиозная вирусная болезнь, характеризующаяся абортами в конце срока супоросности, рождением мёртвых и слабых поросят, погибающих в первые 2–3 нед. жизни, и поражением органов дыхания у поросят после отъёма.

Этиология. Возбудителем болезни является РНК-содержащий вирус, относящийся к роду *Arterivirus* сем. *Arteriviridae* отр. *Nidovirales*. В состав данного рода входят также вирусы артериита лошадей (типовой вид), геморрагической лихорадки обезьян и повышения уровня лактатдегидрогеназы мышей [10].

ВРРСС впервые изолировали голландские исследователи в середине 1991 г. в культуре клеток альвеолярных макрофагов поросят [11].

ВРРСС чувствителен к растворителям липидов. Он длительно (месяцы и годы) сохраняет активность при –70 °С, но при комнатной температуре разрушается в течение 2–7 сут. Примерно 90% инфекционной активности вируса теряется в течение 1 нед. при температуре 4 °С, но низкий уровень инфекционного вируса сохраняется до 1 мес. Вирус стабилен при pH 6,5–7,5, однако быстро теряет активность при pH < 6,0 и pH > 7,5 [10, 12].

Выделенные во многих странах Европы, Северной Америки и Азии штаммы ВРРСС отличаются вирулентностью, антигенной структурой и нуклеотидными последовательностями вгРНК. Имеются по крайней мере два генотипа вируса РРСС — европейский и американский. Гомология между ними на нуклеотидном уровне составляет только 55–70%, а внутри генотипов — 87–97%. Европейский генотип ВРРСС сначала циркулировал в странах Европы, а американский — в странах Северной Америки и Юго-Восточной Азии. В настоящее время во всех этих регионах циркулируют оба генотипа вируса [12].

ВРРСС длительно персистирует в организме свиней. Его обнаруживают в крови в течение 35–56 сут после заражения, в сперме — 92 сут, в миндалинах — 251 сут.

Эпизоотология. Заболевание впервые зарегистрировано в США и Канаде в 1986–1987 гг., хотя специфические АТ были обнаружены у свиней в хозяйствах Канады в 1979 г. В конце 1990 г. болезнь со сходными признаками была установлена в Германии, а в 1991–1992 гг. — в большинстве стран Европы. В России заболевание впервые отмечено в 1991 г. в хозяйствах Курской обл. [5]. В настоящее время РРСС широко распространён во многих странах мира с развитым свиноводством и причиняет значительный экономический ущерб. Так, в США ежегодные потери от РРСС оцениваются в 664 млн дол. при наличии в стране 60 млн свиней [8]. В России обследовано более 700 хозяйств и примерно в половине из них обнаружена циркуляция ВРРСС среди свиней.

В 2006–2010 гг. в ряде стран мира (Китай, Вьетнам, Лаос, Камбоджа, Таиланд, Филиппины) наблюдали массовые вспышки атипичного РРСС, сопровождавшиеся высокой лихорадкой, анорексией, респираторными расстройствами, диареей, абортами, рождением мёртвых и слабых поросят. Заболеваемость поросят в периоды доращивания и откорма составляла 50–100%, летальность — 20–100%.

В Китае погибло более 1 млн и отбраковано около 20 млн голов свиней различного возраста. От заболевших животных выделено более 50 высокопатогенных изолятов ВРРСС. Все они относятся к американскому генотипу, но в отличие от прототипного штамма VR-2332 имеют две делеции протяжённостью 3 и 87 н.о. в гене неструктурного белка 2 [6].

Вспышки атипичного РРСС в Центральном регионе США в 2007 г. сопровождались очень высокой летальностью: 50–100% среди поросят и 10–20% среди свиноматок. Выделенный высокопатогенный штамм ВРРСС отличается от китайских изолятов. Он имеет только одну делецию протяжённостью 3 н.о. в гене неструктурного белка 2 [3].

В России первая вспышка атипичного РРСС установлена в августе 2007 г. в Иркутской обл. Заболевание сопровождалось массовыми абортами и рождением мёртвых поросят. Выделен-

ный вирус имеет высокую степень гомологии генома с высокопатогенными китайскими изолятами и содержит обе указанные выше делеции в гене неструктурного белка 2 [3].

Источником возбудителя инфекции являются больные и переболевшие свиньи, выделяющие вирус с фекалиями, мочой, носовыми секретами, плацентой и мертворождёнными плодами. Здоровые животные заражаются пероральным и аэрогенным путями. В холодное время года с воздухом вирус переносится до 0,5–1,0 км. При прямом контакте вирус передаётся в течение 120 сут после заражения. В распространении вируса большую роль играют хряки, длительно выделяющие его со спермой [12].

Патогенез. ВРРСС активно размножается в лёгочных альвеолярных макрофагах, а также внутрисосудистых макрофагах лёгких и макрофагах лимфоидной ткани. Через 7–14 сут после заражения титр вируса в крови достигает 10^4–10^5 $TCID_{50}$/мл. Примерно такой же уровень вируса обнаруживают в тканях лёгких и лимфатических узлах. В тканях погибших плодов наибольшее количество вируса выявляют в лимфоидных органах. ВРРСС длительно персистирует в миндалинах и лимфатических узлах инфицированных поросят, где он постоянно размножается на низком уровне [12].

Клиническая картина. Болезнь отличается большим разнообразием клинических признаков. У свиноматок наблюдают массовые аборты во второй половине супоросности. У отдельных животных отмечают повышение температуры тела, тяжёлое дыхание, парез задних конечностей и голубовато-красное окрашивание кожи ушей (синее ухо). Гибель свиноматок обычно не превышает 2%. При опоросе больных свиноматок обнаруживают 30–40% мёртвых, 30% слабых и 30% внешне здоровых поросят. Слабые поросята погибают в первые недели жизни. У поросят в период доращивания развиваются поражения органов дыхания [12].

Патологоанатомические изменения. У мертворождённых поросят наблюдают подкожные отёки, куполообразную форму головы, увеличенное содержание жидкости в брюшной полости. В период доращивания у поросят отмечают дистрофию печени, интерстициальную пневмонию, негнойные энцефалиты и миокардиты.

Диагностика. Окончательный диагноз на наличие в хозяйстве РРСС ставят на основании результатов лабораторных исследований, основанных на выделении вируса, обнаружении специфических АТ и вгРНК. В лабораторию доставляют пробы сыворотки крови свиноматок и поросят, внутренние органы абортированных плодов и мертворождённых поросят (лёгкие, лимфоузлы, почки, печень, селезёнку) [1, 2, 5].

Для выделения вируса используют первичную культуру клеток альвеолярных макрофагов поросят и перевиваемую культуру клеток Marc-145. Выделенный вирус идентифицируют с помощью сыворотки крови к референтному штамму вируса.

В последнее время для обнаружения ВРРСС применяют ОТ-ПЦР в трёх вариантах: одностадийную ОТ-ПЦР, гнездовую ОТ-ПЦР и ОТ-ПЦР-РВ. Гнездовая ПЦР примерно в 1 тыс. раз чувствительнее, чем одностадийная ПЦР, но возможен ложноположительный результат. ПЦР-РВ позволяет определять количество вируса в пробе, снижает риск получения ложноположительных результатов и подходит для тестирования большого количества образцов [7, 12].

Специфические АТ в сыворотке крови свиней обнаруживают с помощью МФА, ИФА и РН. Выявление АТ в сыворотке крови новорождённых поросят до приёма молозива свидетельствует об инфицировании их в матке. Материнские АТ к вирусу сохраняются у поросят до 4–10-недельного возраста. В НПО «НАРВАК» разработаны и производятся «Набор реагентов для выявления АТ к вирусу РРСС иммуноферментным методом» («РРСС-СЕРОТЕСТ») и «Тест-система для обнаружения вируса РРСС методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)» [1, 2].

Специфическая профилактика. Для специфической профилактики РРСС в ряде стран, в том числе и в России, разработаны живые и инактивированные вакцины [4, 12]. При всесторонней оценке некоторых живых вакцин оказалось, что они недостаточно безопас-

ны. Так, в ряде крупных свиноводческих хозяйств США, где широко применялись живые вакцины, начиная с 1996 г. отмечены вспышки острого и атипичного РРСС, сопровождающиеся массовыми абортами свиноматок (10–50%) в середине и конце супоросности. Все выделенные штаммы вируса имели близкое антигенное родство с вакцинным штаммом вируса и были его патогенными ревертантами.

Сложная эпизоотическая ситуация по РРСС сложилась в Дании в связи с применением живой вакцины. В стране до середины 1996 г. примерно 30% хозяйств были инфицированы ВРРСС. Однако заболевание, как правило, протекало в лёгкой или субклинической форме. В целях профилактики РРСС в середине 1996 г. в 1100 инфицированных хозяйствах практически одновременно были иммунизированы только поросята 3–18-недельного возраста живой американской вакциной. Через несколько месяцев после вакцинации в ряде хозяйств у свиноматок наблюдали аборты, рождение мёртвых и слабых поросят, из тканей которых выделены патогенные штаммы американского типа вируса РРСС. До применения живой вакцины американский тип вируса РРСС не циркулировал в свиноводческих хозяйствах Дании и других странах Европы. При детальном исследовании 20 патогенных изолятов вируса из 30 вакцинированных хозяйств оказалось, что все они были патогенными мутантами вакцинного штамма вируса. Интраназальное инфицирование супоросных свиноматок одним патогенным ревертантом сопровождалось прохождением вируса через плаценту у всех свиноматок и гибелью 23% плодов. До приема молозива в сыворотке крови 52% новорождённых поросят обнаружен вирус РРСС [4].

Следует отметить, что в организме свиней вирулентный вирус РРСС размножается более интенсивно и «вытесняет» вакцинный вирус в течение короткого периода (7 сут), даже в том случае, если соотношение их при одновременном введении было $1:10^7$ (вирулентный:вакцинный). Введение смеси 20 изолятов вируса РРСС вакцинированным и невакцинированным ремонтным свинкам приводит к «вытеснению» менее вирулентного штамма вируса более вирулентным штаммом вируса независимо от вакцинации.

Наряду с живыми вакцинами против РРСС в некоторых странах (Россия, Испания, Франция, США, Корея) созданы инактивированные вакцины. Они обладают умеренной эффективностью, и главное их преимущество по сравнению с живыми вакцинами — полная безопасность [4, 9, 12].

Литература

1. *Власова А.Н., Гребенникова Т.В., Алипер Т.И. и др.* Разработка и применение тест-системы на основе ПЦР для детекции и дифференциации европейского и американского типов вируса репродуктивного и респираторного синдрома свиней // В сб.: Ветеринарные и медицинские аспекты зооантропонозов: Тр. Междун. научн.-практ. конф. по болезням животных. — Покров, 2003. — С. 405–410.
2. *Гребенникова Т.В., Забережный А.Д., Непоклонов Е.А. и др.* Средства лабораторной диагностики репродуктивного и респираторного синдрома свиней // Ветеринария. — 2005. — № 10. — С. 24–26.
3. *Кукушкин С.А., Байбиков Т.З., Фомин А.Е. и др.* Атипичный репродуктивно-респираторный синдром свиней // Вет. патол. — 2008. — № 4. — С. 37–42.
4. *Орлянкин Б.Г., Гребенникова Т.В., Алипер Т.И. и др.* Специфическая профилактика репродуктивного и респираторного синдрома свиней // Ветеринария. — 2004. — № 11. — С. 3–5.
5. *Орлянкин Б.Г., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И. и др.* Диагностика и специфическая профилактика РРСС // Ветеринария. — 2000. — № 10. — С. 16–19.
6. *Feng Y., Zhao T., Nguyen T. et al.* Porcine reproductive and respiratory syndrome virus variants, Vietnam and China, 2007 // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 14. — P. 1774–1776.
7. *Grebennikova T.V., Clouser D.F., Vorwald A.C. et al.* Genomic characterization of virulent, attenuated and revertant passages of a north american porcine reproductive and respiratory syndrome virus strain // Virology. — 2004. — V. 321. — P. 383–390.
8. *Holtkamp D.J., Kliebenstein J.B., Neumann E.J. et al.* Assessment of the economic impact of porcine reproductive and respiratory syndrome virus an U.S. pork producers // Inter. PRRS Symposium. — Chicago. — 2011. — P. 69.
9. *Kim H., Kim H.K., Jung J.H. et al.* The assessment of efficacy of porcine reproductive and respiratory syndrome virus inactivated vaccine based on the viral quantity and inactivation methods // Virol. J. — 2011. — V. 8. — P. 323–345.
10. *Snijder E.J., Brinton M.A., Feaberg K.S. et al.* Family Arteriviridae // In: Virus Taxonomy. Eight Report of

the International Committee on the Taxonomy of Viruses / Eds. C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff et al. — Elsevier Academic Press, 2005. — P. 965–974.
11. *Wensvoort G., Terpstra C., Pol.M.A. et al.* Mystery swine disease in the Netherlands: the isolation of Lelystad virus // Vet. Quart. — 1991. — V. 13. — P. 121–130.
12. *Zimmerman J., Benfield D.A., Murtaugh M.P. et al.* Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (porcine arterivirus) // In: Diseases of swine / Eds. B.E. Straw, J.J. Zimmerman, S. D'Allaire, D.J. Taylor. — 9th ed.— Blackwell Publishing, 2006. — P. 387–417.

2.4.1.1.4. Африканская чума свиней (см. пар. 1.2.1.3.3)

(*Орлянкин Б.Г., Алипер Т.И., Шевкопляс В.Н., Непоклонов Е.А.*)

Африканская чума свиней (АЧС) — высококонтагиозная вирусная болезнь домашних и диких свиней, протекающая остро, подостро и хронически с развитием лихорадки и геморрагического синдрома.

Этиология. Возбудителем болезни является ДНК-содержащий вирус, который выделен в отдельное сем. *Asfarviridae* (African swine fever and related viruses) род *Asfivirus* [8]. Вирус АЧС — единственный представитель рода и семейства. Он был открыт английским исследователем Р. Монтгомери в 1921 г. путём введения фильтратов сыворотки крови и суспензии различных тканей от больных свиней здоровым [12, 15].

Вирус АЧС очень устойчив к действию разных факторов. Инфекционность вируса сохраняется при 5 °С в течение 5–7 лет, при комнатной температуре — 18 мес., при 37 °С — 10–30 сут. В почве и навозе он остаётся жизнеспособным в течение 5–6 мес., в замороженном мясе — более 30 мес. Вирус стабилен при pH 4–13, чувствителен к жирорастворителям (хлороформ, эфир) и инактивируется при 60 °С в течение 30 мин.

В лабораторных условиях вирус АЧС реплицируется в культуре лейкоцитов свиней, клетках костного мозга свиней, перевиваемых культурах клеток почек поросят и обезьян. При размножении вируса в культуре клеток лейкоцитов или клетках костного мозга свиней наблюдают адсорбцию эритроцитов на поверхности клеток. Не все штаммы вируса АЧС вызывают гемадсорбцию. Обнаружены негемадсорбирующие штаммы, которые выделены из лимфатических узлов свиней при хроническом течении болезни.

Патогенность вируса АЧС очень варьирует. По способности вызывать заболевание все вирусные изоляты подразделяют на высоковирулентные, умеренно вирулентные, слабовирулентные и авирулентные, которые, кроме авирулентных, вызывают соответственно острую (сверхострую), подострую и хроническую формы болезни.

Выделено около десяти серологических типов вируса АЧС, которые различаются в реакции задержки гемадсорбции. АТ, задерживающие гемадсорбцию, типоспецифичны, однако не оказывают заметного влияния на накопление вируса и развитие ЦПД. Вирус АЧС различается также генетически. На основании анализа первичной структуры центрального вариабельного участка гена основного капсидного белка p72 42 изолятов вируса из 20 африканских стран подразделены на 22 генотипа [7].

К вирусу АЧС чувствительны домашние свиньи всех пород и возрастов независимо от сезона года, а также кабаны и дикие африканские свиньи — бородавочники (*Phacochoerus aethiopicus*) и кустарниковые свиньи (*Potamochoerus porcus*). Животные других видов и человек нечувствительны к вирусу [11, 14].

Эпизоотология. Первые сообщения о появлении этой болезни были сделаны в 1903–1905 гг. в странах Южной Африки, куда завозили домашних свиней из европейских стран. Завезенные свиньи заболевали и погибали почти в 100% случаев с клиническими признаками и патологоанатомическими изменениями, напоминающими КЧС. До середины прошлого века АЧС регистрировали только на африканском континенте [9, 11, 14].

В 1957 г. болезнь впервые была занесена в Европу (Португалию), а в 1971 г. — в Латинскую Америку (Кубу). В период 1957–2000 гг. АЧС регистрировали в 12 странах Европы и Латинской Америки: Португалии (1957–1958, 1960–1993, 1999), Испании (1960–1994), Фран-

ции (1964, 1967, 1974), Италии (1967–1969, 1983 гг., включая о. Сардиния в 1978–2011 гг.), Кубе (1971, 1980), бывшем СССР (1977), Бразилии (1978–1981), Доминиканской Республике (1978–1980), Мальте (1978–1979), Гаити (1978–1984), Бельгии (1985) и Голландии (1986). Во всех указанных странах, кроме Италии, болезнь была ликвидирована в результате проведения жёстких ветеринарно-санитарных мероприятий, основанных на уничтожении всех свиней в очагах инфекции и первой угрожаемой зоне. В Доминиканской Республике, Мальте и Гаити уничтожено всё поголовье свиней (около 2 млн голов). Испания и Португалия оставались неблагополучными по АЧС более 30 лет и только в 1995 г. они были объявлены свободными от заболевания. Однако в 1999 г. в Португалии вновь была диагностирована АЧС [11, 14].

В Европе до 2007 г. неблагополучной по АЧС оставалась только Италия (о. Сардиния), где заболевание регистрируется с 1978 г. В июне 2007 г. АЧС была диагностирована в Грузии (в окрестностях порта Поти), а затем — в Абхазии, Армении, Нагорном Карабахе и Южной Осетии. На территории России АЧС впервые установлена в ноябре 2007 г. у кабанов в Шатойском районе Чеченской Республики. В середине 2008 г. заболевание было обнаружено у домашних свиней в Северной Осетии [3]. Затем АЧС быстро распространилась и была зарегистрирована на территории четырёх субъектов Российской Федерации. В 2009–2010 гг. на территории России сложилось стационарное неблагополучие по АЧС. С 2007 по 2011 г. заболевание домашних и диких свиней зарегистрировано на территории 24 субъектов Российской Федерации. Выявлено более 250 неблагополучных пунктов и 37 инфицированных вирусом объектов. При ликвидации очагов АЧС уничтожено более 440 тыс. свиней.

Циркуляция вируса АЧС среди кабанов установлена на обширных территориях Южного и Северо-Кавказского ФО и в Тверской обл. Кабаны являются резервуарами вируса АЧС и создают угрозу заноса его в другие регионы.

Прямые и косвенные потери от АЧС на территории Российской Федерации за 2008–2011 гг. составили более 10 млрд рублей. Только на компенсации за отчуждённых животных из бюджетов субъектов выплачено более 1,3 млрд рублей. Если в стране не будут приняты решительные меры по ликвидации АЧС, то экономический ущерб может составить до 100 млрд руб.

Основные причины широкого распространения АЧС следующие: отсутствие утверждённой Федеральной целевой программы по ликвидации АЧС; несвоевременное принятие мер по проведению противоэпизоотических мероприятий в неблагополучных пунктах и угрожаемых зонах; нелегальные перевозки свиней и продукции свиноводства; использование в кормлении свиней пищевых отходов, не прошедших термическую обработку; сокрытие случаев заболевания свиней АЧС; отсутствие должного учёта поголовья свиней и выгульная система их содержания; непринятие мер по сокращению численности поголовья кабанов в неблагополучных по АЧС субъектах Российской Федерации; отсутствие резервных фондов для выплаты компенсаций населению за изъятых животных; недостаточная информированность собственников свиней о мерах по предупреждению распространения и ликвидации АЧС; нарушения действующей инструкции при проведении мероприятий по ликвидации очагов АЧС.

Патогенез. Вирус АЧС в организме свиней размножается в моноцитах, макрофагах, нейтрофилах, эндотелиальных клетках, гепатоцитах и эпителиальных клетках почечных канальцев. В макрофагах вирус подавляет синтез провоспалительных цитокинов, таких как ФНО, ИФН-I и ИЛ-8. Штаммы вируса АЧС с разной вирулентностью обладают различной способностью подавлять синтез провоспалительных цитокинов. Подавление синтеза цитокинов осуществляется с помощью кодируемого вирусным геном белка, который аналогичен ингибитору NF-κB. Возможно, этот белок играет важную роль в развитии геморрагического синдрома у свиней.

При инфицировании свиней через респираторный тракт вирус АЧС сначала размножается в миндалинах, а затем распространяется

с кровью в другие лимфоидные органы и ткани, где накапливается в высоком титре (до 10^9 инфекционных доз в 1 г ткани). Вирус выделяется со всеми секретами и экскретами в большом количестве. У заражённых свиней развиваются лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, апоптоз лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов [14].

Клиническая картина. У диких африканских свиней болезнь протекает бессимптомно. В результате эволюции между вирусом АЧС и дикими африканскими свиньями установилось биологическое равновесие, в результате которого вирус длительно (возможно, пожизненно) размножается в организме этих свиней, не вызывая патологических изменений. Таким образом, дикие свиньи Африки служат естественным резервуаром вируса. Основную роль играют бородавочники, инфицированность которых составляет 21–71%. От диких инфицированных свиней заражаются аргасовые клещи рода *Ornithodoros*, в которых вирус АЧС размножается и передаётся здоровым свиньям при кровососании. В среднем клещи-орнитодорины живут 10–12 лет, а иногда и до 25 лет. У клещей вирус передаётся половым путём, трансовариально и трансстадийно, и даже при отсутствии свиней он может циркулировать в популяции клещей очень длительное время.

У домашних и диких свиней вне африканского континента болезнь протекает, как правило, с развитием клинических признаков и сопровождается высокой летальностью. В стационарно неблагополучных хозяйствах свиньи чаще болеют в хронической и субклинической формах.

Основным источником возбудителя инфекции являются больные и латентно инфицированные свиньи, которые выделяют вирус с фекалиями, мочой, слюной, носовыми и глазными секретами. К факторам передачи вируса относятся мясо и мясные продукты инфицированных свиней, пищевые отходы и все объекты внешней среды, контаминированные вирусом.

Инкубационный период колеблется от 2 до 20 сут (чаще 2–5 сут) и зависит от вирулентности вируса и естественной резистентности свиней. Различают сверхострое, острое, подострое, хроническое и латентное (бессимптомное) течение болезни.

При сверхостром течении возможны внезапная гибель животных или развитие клинических признаков: повышение температуры тела до 41–42 °С, учащение дыхания и покраснение кожи. Гибель свиней наступает через 1–3 сут после появления первых признаков болезни, летальность составляет около 100%.

Острое и подострое течение болезни встречается чаще и происходит при заражении высоко- и умеренно вирулентными изолятами вируса АЧС соответственно. Первым признаком болезни является лихорадка (до 42 °С), однако аппетит сохраняется. Отказ от корма наблюдается за 1–2 сут до гибели. У животных отмечают угнетение, слабость, диарею с примесью крови, серозно-геморрагический конъюнктивит, признаки пневмонии и отёка лёгких. На коже различных участков тела появляются фиолетово-красные пятна. За 1–2 сут до гибели у животных развиваются признаки поражения нервной системы — судороги, парезы и параличи конечностей. Беременные свиноматки абортируют почти в 100% случаев. Острое течение болезни продолжается 4–10 сут, подострое — 15–25 сут. При остром течении гибель свиней составляет около 100%, при подостром течении часть животных выживает, но они остаются вирусоносителями.

Хроническое течение болезни сопровождается отставанием в росте, исхуданием, признаками пневмонии, поражением суставов, кожи и глаз. Продолжительность болезни — 2–10 мес., летальность — 50–60% [2, 4, 14].

АЧС в России в экспериментальных и естественных условиях протекала только в острой форме с развитием клинических признаков, характерных для этой болезни [1]. У домашних свиней на 3–5-е сутки после заражения отмечали лихорадку (41,5–42,0 °С), угнетение, анорексию, учащённое дыхание, нарушение координации движения, парез задних конечностей, цианоз кожи в области шеи, живота и промежности.

Гибель животных наступала через 3–6 сут после начала болезни. Кабаны погибали примерно в эти же сроки с развитием у них при-

знаков поражения нервной системы, анорексии и угнетения. Контактные домашние и дикие свиньи погибали на 10–12-е сутки их совместного содержания с больными животными.

Латентное течение болезни характерно для диких свиней — бородавочников и кустарниковых свиней. Клинические признаки у животных не развиваются, однако они остаются носителями вируса в течение всей жизни. У домашних и диких свиней в Португалии, Испании и Италии также наблюдали латентное течение АЧС.

Патологоанатомические изменения. У погибших животных при остром течении болезни носовая полость, трахея и бронхи заполнены пенистой жидкостью розового цвета с примесью крови. Лимфатические узлы (особенно внутренних органов) увеличены, тёмно-красного цвета, на разрезе — сочные, и некоторые напоминают вид гематом. Селезёнка увеличена в 2–4 раза, тёмно-красного цвета, мягкой консистенции, края закруглены, под капсулой точечные и пятнистые кровоизлияния. У отдельных животных отмечают краевые инфаркты.

Лёгкие увеличены, тёмно-красного цвета, под лёгочной и рёберной плеврой имеются множественные пятнистые кровоизлияния. Сердечная мышца дряблая, под эпикардом и эндокардом кровоизлияния различной формы и размеров. Почки часто увеличены, тёмно-красного цвета с множественными кровоизлияниями, почечная лоханка — отёчна. Печень увеличена, полнокровна, неравномерно окрашена в серовато-глинистый цвет. Слизистая оболочка желчного пузыря набухшая и пронизана точечными кровоизлияниями. Слизистая оболочка желудка, тонкого и толстого отделов кишечника покрасневшая, набухшая с кровоизлияниями.

При хроническом течении болезни патоморфологические изменения проявляются увеличением бронхиальных и средостенных лимфатических узлов, гнойно-фибринозным плевритом и воспалением лёгких, серозно-фибринозным перикардитом и артритами, некротическим поражением кожи [11, 14].

Диагностика. Основанием для подозрения на АЧС является заболевание свиней, вакцинированных против КЧС, протекающее с высокой лихорадкой и явлениями геморрагического синдрома. Окончательный диагноз устанавливают в специализированных лабораториях и научно-исследовательских учреждениях при строгом соблюдении мер санитарной безопасности.

Для исследования направляют пробы лимфатических узлов, селезёнки, лёгких, крови и сыворотки. Пробы органов используют для обнаружения вирусного антигена в мазках-отпечатках или срезах с помощью МФА, ПЦР и выделения вируса АЧС в культуре лейкоцитов свиней и клетках костного мозга свиней. Идентификацию выделенного вируса проводят с помощью реакции гемадсорбции и МФА. Биопробу одновременно исследуют на вакцинированных и не вакцинированных против КЧС поросятах 2–4-месячного возраста. Такой вариант постановки биопробы позволяет одновременно диагностировать АЧС и КЧС [3].

В последнее время разработан метод множественной ПЦР для одновременного обнаружения в тканевых пробах, крови и сыворотке геномов вирусов АЧС и КЧС. С помощью этого метода можно диагностировать эти заболевания даже до появления первых клинических признаков. Чувствительность метода для определения вируса КЧС составляет 0,32 инфекционной единицы, для вируса АЧС — 1,2 гемадсорбирующие единицы [6]. Для выявления ДНК вируса АЧС разработан также метод ПЦР-РВ. Вирусную ДНК обнаруживают в соскобах миндалин за 2–4 сут до начала клинической манифестации, чувствительность метода — 5–50 гемадсорбирующих единиц [16].

Для обнаружения специфических АТ в сыворотке крови часто используют НМФА и ИФА. Специфические АТ выявляют через 6–8 сут после заражения.

АЧС следует дифференцировать от КЧС, рожи и пастереллёза свиней. Наиболее сложно отличить первые две болезни, особенно если они протекают в подострой и хронической формах [9].

Во ВНИИВВиМ из патологического материала от домашних и диких свиней, поступившего в 2007–2009 гг. из семи регионов, выделены семь изолятов вируса АЧС [1]. По результатам генотипирования все они отнесены ко второму генотипу и типируются в реакции задержки ге-

мадсорбции референс-сывороткой, полученной к восьмому серотипу вируса АЧС (штамм Родезия). Во второй генотип входят также изоляты, выделенные в Грузии, Армении, Абхазии и ранее в странах Юго-Восточной Африки: Мозамбике, Замбии, Мадагаскаре.

Для диагностики АЧС в НИИДПБ разработаны: тест-система для обнаружения вируса АЧС методом полимеразной цепной реакции в реальном времени; набор для выявления вируса АЧС методом иммуноферментного анализа; набор для обнаружения АТ к вирусу АЧС иммуноферментным методом. Тест-системы прошли комиссионные испытания с положительным результатом. Набор для выявления специфических АТ может быть использован для широкомасштабного серологического мониторинга свиней [5].

Специфическая профилактика. Переболевшие свиньи проявляют устойчивость к естественному или экспериментальному заражению гомологичным вирусом, но остаются чувствительными к гетерологичному вирусу (вирусу другого серотипа).

Четырёхкратная иммунизация свиней структурными белками вируса АЧС (p22, p30, p54, p72), синтезированными в бакуловирусной системе, в дозе 200 мкг с полным и неполным адъювантом Фрейнда индуцировала синтез специфических АТ в высоком титре, однако животные заболевали и погибали через 7–10 сут после заражения. Только клинические признаки у иммунизированных животных развивались на 2 сут позже по сравнению с контролем [13]. Гуморальный иммунный ответ недостаточен для развития протективного иммунитета. Полученные данные объясняют неудачи в разработке инактивированных вакцин против АЧС. Инактивированный вирус не индуцирует клеточный иммунный ответ, опосредованный специфическими цитотоксическими Т-лимфоцитами.

Иммунизация свиней авирулентным делеционным мутантом по гену 9GL вируса АЧС вызывала хороший протективный иммунитет со 100% выживаемостью после контрольного заражения, однако у 50% животных обнаруживали в крови вирулентный вирус, титр которого был в миллион раз ниже, чем у контрольных животных [10]. Полученные данные свидетельствуют о важной роли клеточного иммунитета при АЧС, осуществляемого антигенспецифическими цитотоксическими Т-лимфоцитами.

Широкое применение живых вакцин в хозяйствах Португалии и Испании сопровождалось развитием осложнений (поражение лёгких) и гибелью 10–50% животных через 5–6 мес. после вакцинации. Таким образом, живые вакцины, несмотря на их хорошую эффективность в лабораторных условиях, не предотвращают приживления вирулентного вируса и развития пожизненной персистентной инфекции. Применение их нецелесообразно.

Профилактика и меры борьбы. Мероприятия по предупреждению и ликвидации АЧС регламентированы инструкцией, и они направлены на предупреждение заноса возбудителя болезни, а также на ликвидацию её в случае появления.

При возникновении АЧС определяют эпизоотический очаг, инфицированный объект, первую и вторую угрожаемые зоны. Хозяйство объявляют неблагополучным по АЧС и устанавливают карантин. Всех находящихся в эпизоотическом очаге свиней убивают бескровным методом и сжигают или закапывают на глубину не менее 2 м. Помещения 3-кратно дезинфицируют хлорсодержащими препаратами.

В первой угрожаемой зоне (5–20 км от эпизоотического очага) всех свиней убивают с соблюдением ветеринарно-санитарных правил, исключающих возможность распространения вируса. Мясо перерабатывают на варёные, варёно-копчёные сорта колбас или консервы и используют в пределах неблагополучной административной территории.

Во второй угрожаемой зоне (100–150 км от эпизоотического очага) усиливают ветеринарный надзор за состоянием здоровья свиней в хозяйствах всех категорий. Иммунизацию свиней против КЧС и рожи проводят в соответствии с планом противоэпизоотических мероприятий.

Карантин снимают через 30 сут после уничтожения всех свиней в эпизоотическом очаге и убоя свиней в первой угрожаемой зоне. После

снятия карантина устанавливают ограничения на 6 мес. Комплектование хозяйств поголовьем свиней в бывшем эпизоотическом очаге и первой угрожаемой зоне разрешается через 1 год после снятия карантина.

Для предотвращения распространения и ликвидации АЧС на территории Российской Федерации необходимо принять Федеральную целевую программу по ликвидации АЧС, строго выполнять план мероприятий по предупреждению распространения и ликвидации вируса АЧС и инструкцию о мероприятиях по предупреждению и ликвидации АЧС.

Литература

1. *Балышев В.М., Куриннов В.В., Цыбанов С.Ж. и др.* Биологические свойства вируса африканской чумы свиней, выделенного в Российской Федерации // Ветеринария. — 2010. — № 7. — С. 25–27.
2. *Коваленко Я.Р., Сидоров М.А., Бурба Л.Г.* Африканская чума свиней. — М.: Колос, 1972. — 200 с.
3. *Куриннов В.В., Колбасов Д.В., Цыбанов С.Ж. и др.* Диагностика и мониторинг при вспышках африканской чумы свиней в республиках Кавказа в 2007–2008 гг. // Ветеринария. — 2008. — № 10. — С. 20–25.
4. *Орлянкин Б.Г.* Африканская чума свиней // Пром. и плем. свин-во. — 2008. — № 1. — С. 51–54.
5. *Цибезов В.В., Терехова Ю.О., Баландина М.В. и др.* Разработка иммуноферментных методов диагностики африканской чумы свиней // Ветеринария Кубани. — 2012. — № 1. — С. 20–24.
6. *Aguero M., Fernandez J., Romero L.J. et al.* A highly sensitive and specific gel-based multiplex RT-PCR assay for the simultaneous and differential diagnosis of African swine fever and classical swine fever in clinical samples // Vet. Res. — 2004. — V. 35. — P. 551–563.
7. *Boshoff C.I., Bastos A.D.S., Gerber L.J. et al.* Genetic characterization of African swine fever viruses from outbreaks in southern Africa (1973–1999) // Vet. Microbiol. — 2007. — V. 121. — P. 45–55.
8. *Dixon L.K., Escribano J.M., Martins C. et al.* Family Asfarviridae // In: Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on the Taxonomy of Viruses / Eds. C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff et al. — Elsevier Academic Press, 2005. — P. 135–143.
9. *Kleiboeker S.B.* Swine fever: classical swine fever and African swine fewer // Vet. Clin. Food Anim. — 2002. — V. 18. — P. 431–451.
10. *Lewis T., Zsak L., Burrage T.G. et al.* An African swine fever virus ERV1–ALR homologue, 9GL, affects virion maturation and viral growth in macrophages and viral virulence in swine // J. Virol. — 2000. — V. 74. — P. 1275–1285.
11. *Mebus C.A.* African swine fever // Adv. Virus Res. — 1988. — V. 35. — P. 251–269.
12. *Montgomery R.E.* On a form of swine fever occurring in British East Africa (Kenya colony) // J. Comp. Pathol. — 1921. — V. 34. — P. 159–191.
13. *Neilan J.G., Zsak L., Lu Z. et al.* Neutralizing antibodies to African swine fewer virus proteins p30, p54, and p72 are not sufficient for antibody-mediated protection // Virology. — 2004. — V. 319. — P. 337–342.
14. *Sanchez-Vizcaino J.M.* African swine fever // In: Diseases of swine / Eds. B.E. Straw, J.J. Zimmerman, S. D'Allaire, D.J. Taylor. — 9th ed. — Blackwell Publishing, 2006. — P. 291–298.
15. *Tulman E.R., Delhon G.A., Ku B.R. et al.* African swine fever virus // Curr. Top. Microbiol. Immunol. — 2009. — V. 328. — P. 43–87.
16. *Zsak L., Borca M.V., Risatti G.R. et al.* Preclinical diagnosis of African swine fever in contact-exposed swine by a real-time PCR assay // J. Clin. Microbiol. — 2005. — V. 43. — P. 112–119.

2.4.1.1.5. Трансмиссивный гастроэнтерит свиней (см. пар. 1.2.2.2.2)

(*Алипер Т.И., Непоклонов Е.А.*)

Трансмиссивный гастроэнтерит свиней (ТГС) — высококонтагиозное вирусное заболевание, характеризующееся катарально-геморрагическим гастроэнтеритом, рвотой, тяжёлой диареей и высокой летальностью (90–100%) среди поросят до двухнедельного возраста. Несмотря на то что свиньи всех возрастных групп чувствительны к этому вирусу, гибель поросят старше 5-недельного возраста обычно невысокая.

ТГС впервые был описан американскими исследователями L.P. Doyle и L.M. Hutchings в 1945 г. [9].

В настоящее время во многих странах Европы, Азии и Северной Америки выявлены серопозитивные животные. Это связано с респираторным коронавирусом свиней (РКВС), который возник, вероятно, в 1984 г. и в течение нескольких лет быстро распространился в свиноводческих хозяйствах. В последнее время в связи с широким распространением РКВС экономический ущерб от ТГС в странах Западной Европы заметно снизился, хотя ещё остаётся достаточно большим в странах Северной Америки.

Этиология. Возбудителем болезни является РНК-содержащий вирус, относящийся к роду *Coronavirus* сем. *Coronaviridae* (см. пар. 1.2.2.2.2) [10, 13].

Эпизоотология. В свиноводческих хозяйствах ТГС протекает в эпизоотической (острой) и энзоотической (хронической) формах. Эпизоотическая форма ТГС наблюдается при заносе вируса в хозяйство, где все или большинство животных чувствительны к нему. Заболевание характеризуется внезапно появляющейся диареей среди животных всех возрастов и почти 100% гибелью поросят до двухнедельного возраста. Обычно вспышка болезни в хозяйстве продолжается 3–4 нед. и затем прекращается после приобретения иммунитета примерно у 80% животных. Эпизоотическую форму ТГС чаще регистрируют в осенне-зимне-весенние месяцы. Эта форма болезни нередко может переходить в энзоотическую форму [3, 11].

Патогенез. После проникновения вируса ТГС в организм свиней ороназальным способом размножение его происходит в основном в эпителиальных клетках тонкого отдела кишечника, покрытого ворсинками. Размножение вируса в эпителиальных клетках ворсинок приводит к их разрушению и слущиванию в просвет кишечника; ворсинки сильно атрофируются. Резко нарушается пищеварение и всасывание в первые сутки после заражения и развивается тяжёлая дегидратация и диарея. Основной причиной гибели, вероятно, становятся дегидратация, метаболический ацидоз и нарушение сердечной функции вследствие гиперкалиемии [7, 12].

Клиническая картина. *Эпизоотическая форма ТГС.* Инкубационный период у поросят-сосунов очень короткий и длится от 18 ч до 3 сут, у взрослых животных — до 7 сут. У поросят отмечают анорексию, рвоту, профузную диарею с водянистыми фекалиями беловатого или жёлто-зелёного цвета и очень неприятного запаха. Больные поросята лежат, прижавшись друг к другу, поверхность кожи их тёмно-серого цвета, щетина взъерошена и покрыта фекалиями. Быстро развивается дегидратация, слабость, и животные погибают в течение 2–7 сут после начала заболевания. У поросят в группах доращивания и откорма, а также у свиноматок болезнь протекает в лёгкой форме и летальность обычно невысокая.

Энзоотическая форма ТГС. Заболевание встречается в крупных хозяйствах с непрерывными опоросами. Поскольку свиноматки передают с молозивом и молоком АТ к вирусу ТГС, то заболевание поросят протекает, как правило, в лёгкой форме, и гибель не превышает 10–20%.

Патологоанатомические изменения. Трупы истощены, кожа тёмно-серого цвета. Тонкий отдел кишечника растянут газами или пенящейся желтоватой жидкостью, содержащей частицы свернувшегося непереваренного молока. Кишечная стенка истончена вследствие атрофии ворсинок. Микроскопические изменения наиболее выражены в тонком отделе кишечника. Они характеризуются укорочением (атрофией} ворсинок в тощей и подвздошной кишках.

Диагностика. Лабораторная диагностика включает обнаружение вирусного антигена, вируса или вирусной нуклеиновой кислоты и специфических гуморальных АТ. Для обнаружения антигена вируса ТГС в эпителиальных клетках тонкого отдела кишечника используют МФА и НМФА. Для диагностики ТГС применяют также ОТ-ПЦР [8].

С помощью МАТ, полученных к отдельным антигенным сайтам вирусного гликопротеина S, разработан конкурентный ИФА, позволяющий дискриминировать АТ к вирусам ТГС и РКВС и тем самым оценивать циркуляцию обоих вирусов в хозяйстве.

Наиболее чувствительным методом выделения вируса ТГС является биопроба на новорождённых безмолозивных поросятах, которым перорально вводят 10% гомогенат тонкого отдела кишечника убитых больных поросят.

Специфическая профилактика. Теоретическую основу стратегического подхода в иммунопрофилактике ТГС составляет концепция лактогенного иммунитета.

В нашей стране исследования по разработке средств специфической профилактики ТГС длительное время проводились в ВИЭВе. Первые разработанные вакцины обладали недостаточной эффективностью. Затем на основе

аттенуированных штаммов ТМК (вирус ТГС), К (ротавирус свиней) и природного авирулентного штамма ЛУК (РКВС) был разработан набор вакцин против ТГС и РВБС. Набор вакцин с 1992 г. производится на промышленной основе и широко применяется в свиноводческих хозяйствах [1, 4, 5].

Профилактика и меры борьбы. Профилактика заболевания в хозяйствах, свободных от ТГС, основывается на охране их от заноса возбудителя инфекции. Племенных животных приобретают только из хозяйств, благополучных по данной болезни, с обязательным серологическим обследованием в период карантинирования.

В неблагополучных хозяйствах профилактика болезни должна быть направлена на обеспечение нормального физиологического статуса и высокой резистентности организма свиноматок. В хозяйствах промышленного типа рекомендуется заменить трехфазную систему выращивания свиней на двухфазную, при которой поросят после отъёма оставляют в станках для опороса, а в 3–4-месячном возрасте переводят в помещение для откорма. Организация раздельного получения опоросов от основных и ремонтных свиноматок способствует снижению заболеваемости и гибели поросят. В небольших свиноводческих хозяйствах проводят туровые опоросы, при этом разрыв между турами получения поросят должен быть не менее 3 мес. [2, 3, 6].

Литература

1. *Алипер Т.И.* Трансмиссивный гастроэнтерит свиней: разработка методов лабораторной диагностики и средств специфической профилактики: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — М., 2002. — 48 с.
2. *Душук Р.В.* Трансмиссивный гастроэнтерит свиней. — М.: ВНИИТЭИСХ, 1981. — 56 с.
3. *Притулин П.И., Лобунцова Д.В.* Вирусный (трансмиссивный) гастроэнтерит свиней // Ветеринария. — 1976. — № 1. — С. 48–52.
4. *Рухадзе Г.Г., Алипер Т.И., Сергеев В.А.* Оценка иммунологических сдвигов в организме животных, вакцинированных аттенуированным штаммом ротавируса свиней // Сельскохозяйственная биология. — 1988. — № 1. — С. 31–34.
5. *Сергеев В.А., Гурбанов С.М., Непоклонов Е.А. и др.* Суспензионное культивирование вируса трансмиссивного гастроэнтерита свиней // Вопр. вирусол. — 1989 — № 1. — С. 103–106.
6. *Сергеев В.А., Водяников В.И., Земляков Р.Н. и др.* Специфическая профилактика и вирусоносительство при трансмиссивном гастроэнтерите свиней // Ветеринария. — 2007. — № 4. — С. 15–19.
7. *Cornelius L.M., Hooper B.E., Haelterman E.O.* Changes in fluid and electrolyte balance in baby pigs with transmissible gastroenteritis // Amer. J. Clin. Pathol. — 1968. — V. 2. — P. 105–113.
8. *Dae S., Bo K. Kang Jin S. et al.* Multiplex reverse transcription-PCR for rapid differential detection of porcine epidemic diarrhea virus, transmissible gastroenteritis virus, and porcine group A rotavirus // J. Vet. Diagn. Invest. — 2006. — V. 18. — P. 278–281.
9. *Doyle L.P., Hutchings L.M.* A transmissible gastroenteritis in pigs // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 1946. — V. 108. — P. 257–259.
10. *Kapke P.A., Brian D.A.* Sequence analysis of the porcine transmissible gastroenteritis coronavirus nucleocapsid protein gene // Virology. — 1986. — V. 151. — P. 41–49.
11. *Moon H.W.* Pathophysiology of viral diarrhea // In: Viral infections of the gastrointestinal tract. — New York: Marcel Dekker. Inc., 1994. — P. 27–52.
12. *Kim L., Hayes J., Lewis P. et al.* Molecular characterization and pathogenesis of transmissible gastroenteritis coronavirus (TGEV) and porcine respiratory coronavirus (PRCV) field isolates co-circulating in a swine herd // Arch. Virol. — 2000. — V. 145. — P. 1133–1147.
13. *Paul P.S., Vaughn E.M., Halbur P.G.* Pathogenicity and sequence analysis studies suggest potential role of gene 3 in virulence of swine enteric and respiratory coronaviruses // In: Mechanisms in the pathogenesis of enteric diseases / Eds. P.S. Paul, D.H. Francis, D.A. Benfield. — New York: Plenum Press, 1997. — P. 317–321.

2.4.1.1.6. Болезнь Ауески (см. пар. 1.2.1.2.2)

(*Орлянкин Б.Г., Алипер Т.И.*)

Болезнь Ауески (псевдобешенство) — остро протекающая болезнь свиней, характеризующаяся поражением головного и спинного мозга. Спорадические случаи болезни отмечают у RHC, VHC, собак и кошек. У пушных зверей заболевание возникает при скармливании боенских отходов и субпродуктов, полученных от животных-вирусоносителей. Болезнь впервые описал венгерский учёный A. Aujeszky в 1902 г.

Этиология. Возбудителем болезни является ДНК-содержащий вирус, относящийся

к роду *Varicellovirus* подсем. *Alphaherpesvirinae* сем. *Herpesviridae* [5].

Вирус болезни Ауески (ВБА) чувствителен к растворителям липидов и стабилен при pH 4,0–12,0. Он устойчив к прогреванию и инактивируется при 60 °С в течение 30–60 мин, при 70 °С — 10–15 мин и при 80 °С — 3 мин. При комнатной температуре вирус стабилен 6 нед., при 15 °С — 9 нед., при 4 °С — около 20 нед., при –40 °С — годы. Однако при температуре от –18 до –25 °С вирус полностью инактивируется в течение 12 нед. [4, 8].

ВБА длительно, возможно, пожизненно, персистирует в ЦНС, миндалинах и лимфатических узлах свиней. После стрессовых воздействий вирус реактивируется и выделяется во внешнюю среду.

Эпизоотология. Источник возбудителя инфекции — больные и переболевшие свиньи, которые выделяют вирус с молоком, мочой, носовыми и вагинальными секретами. Здоровые животные заражаются пероральным и аэрогенным путями. Вирус может переноситься воздухом на расстояние до 2 км. Поросята-сосуны заражаются через инфицированное молоко. Возможно внутриутробное заражение плодов. При прямом контакте больного животного со здоровыми может произойти инфицирование через слизистые оболочки носовой полости, глаз и половых органов. Важную роль в распространении вируса играют различные виды грызунов, которые являются резервуарами ВБА [4, 8].

Болезнь Ауески регистрируют во многих странах с развитым свиноводством. В ряде стран Европы (Германия, Австрия, Швеция, Дания, Великобритания), а также в Канаде и США это заболевание искоренено [8].

Патогенез. При ороназальном инфицировании ВБА вначале размножается в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей. Затем он по нервным путям проникает в ЦНС. Репликация вируса в головном мозге сопровождается развитием негнойного менингоэнцефалита. Вирус размножается также в альвеолярных макрофагах, селезёнке и лимфатических узлах. Из организма вирус выделяется через носовые и вагинальные секреты, с мочой и молоком более 2 нед. после заражения [4, 8].

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 2–20 сут в зависимости от метода заражения, вирулентности вируса и возраста животного. У свиней в отличие от других животных заболевание протекает без признаков зуда.

Поросята в первую неделю жизни очень чувствительны к ВБА и погибают почти в 100% случаев в течение 1 дня после появления клинических признаков болезни. У них наблюдают отсутствие аппетита, слюнотечение и судороги. У поросят от 10-дневного до 3-месячного возраста отмечают повышение температуры тела до 41–42 °С, анорексию, угнетение и признаки поражения ЦНС — манежные движения, припадки судорог и паралич конечностей. Гибель поросят зависит от возраста и составляет примерно 50% в группе доращивания и всего 1–3% в группе откорма.

У взрослых свиней болезнь протекает доброкачественно с развитием гриппоподобного синдрома, анорексии и лихорадки. Супоросные свиноматки могут абортировать. ВБА патогенен для плодов как в период иммунологической ареактивности (до 70-дневного возраста), так и в период иммунокомпетентности (старше 70 сут) [3, 4, 8].

Патологоанатомические изменения. У погибших поросят отмечают серозно-фибринозный ринит, ларингит, трахеит, некротический тонзиллит и отёк лёгких. В печени, селезёнке, почках и лёгких обнаруживают множественные мелкие (2–3 мм) очаги некроза. Головной мозг и его оболочки застойно гиперемированы и отечны. В мозговых желудочках содержится большое количество желтоватой жидкости.

Микроскопически отмечают очаговый некроз клеток в миндалинах, лимфатических узлах, печени, селезёнке и почках. В головном и спинном мозге обнаруживают негнойный менингоэнцефалит, который характеризуется вакуолизацией и пикнозом нервных клеток, нейронофагией и образованием периваскулярных муфт из мононуклеарных клеток. Внутриклеточные включения наблюдают в нейронах, астроцитах и олигодендроглии [1, 8].

Диагностика. Окончательный диагноз на наличие в хозяйстве болезни Ауески ставят на основании результатов лабораторных исследований, основанных на выделении вируса, обнаружении специфических АТ и вгДНК. В лабораторию доставляют пробы сывороток крови, миндалин, головного мозга и селезёнки [9].

Для выделения вируса используют перевиваемые линии клеток почек поросят, телят и ягнят. Выделенный вирус идентифицируют в реакции нейтрализации с помощью сыворотки крови к референтному штамму вируса.

В последние годы для обнаружения ВБА применяют ПЦР, а также множественную ПЦР для одновременного обнаружения нескольких вирусов, поражающих свиней [6, 7].

Специфические АТ в сыворотке крови свиней обнаруживают с помощью РН и ИФА [2, 9]. Материнские АТ у поросят могут сохраняться до 4-месячного возраста. Следует отметить, что у латентно-инфицированных свиней АТ к ВБА отсутствуют. Болезнь Ауески необходимо дифференцировать от бешенства, КЧС и болезни Тешена.

Специфическая профилактика. Для специфической профилактики болезни Ауески применяют инактивированные, живые и генно-инженерные (маркированные) вакцины. Инактивированные вакцины изготавливают из различных штаммов ВБА, выращенных в перевиваемых культурах клеток и инактивированных формалином, β-пропиолактоном и димером этиленимина. Они безвредны, обладают выраженной иммуногенной активностью и индуцируют в основном гуморальный иммунный ответ. Клеточный иммунный ответ активируется в меньшей степени. Живые вакцины изготавливают из аттенуированных штаммов вируса, полученных различными способами. Они индуцируют клеточный иммунный ответ. Материнские АТ у поросят снижают эффективность живых вакцин [3, 4].

Не установлено корреляции между уровнем специфических АТ и устойчивости вакцинированных животных к заражению. Устойчивость может быть у животных, не имеющих АТ, поскольку основную роль в защите играют специфические CTL. Вакцинация не предотвращает латентного носительства вирулентного вируса в миндалинах и ганглиях тройничного нерва [8].

В последнее время в ряде стран мира с развитым свиноводством разработаны маркированные вакцины, для изготовления которых используют вирус с делециями генов gC (gIII), gE (gI) и gG (gX). АТ к белкам, кодированным указанными генами, образуются только у инфицированных животных. Использование маркированных вакцин и различных тест-систем иммуноферментного анализа позволяет серологически различать вакцинированных и инфицированных животных [3, 8].

Профилактика и меры борьбы. Мероприятия по профилактике болезни Ауески направлены на предупреждение заноса возбудителя инфекции в здоровое хозяйство. С помощью обычных вакцин искоренить болезнь Ауески очень трудно, поскольку вакцины не предотвращают приживления вирулентного вируса и развития персистентной инфекции. Искоренение болезни возможно лишь при применении маркированных вакцин и удалении инфицированных животных. В ряде стран успешно осуществлены программы оздоровления свиноводческих хозяйств от болезни Ауески [8].

Литература

1. *Брагин Г.И.* Болезнь Ауески // В кн.: Патолого-анатомическая диагностика вирусных болезней животных. — М.: Колос, 1984. — С. 21–24.
2. *Моренков О.С., Собко Ю.А., Собко И.А. и др.* Иммуноферментные тесты для серологической диагностики болезни Ауески // Ветеринария. — 2001. — № 8. — С. 21–24.
3. *Сергеев В.А.* Массовые инфекционные заболевания в промышленном свиноводстве // Пром. и плем. свин-во. — 2004. — № 5. — С. 50–53.
4. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В. и др.* Болезнь Ауески // В кн.: Вирусные болезни свиней. — М.: ВНИиТИБП, 1998. — С. 603–630.
5. *Davision A.J., Eberle R., Hayward G.S. et al.* Family Herpesviridae // In: Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on the Taxonomy of Viruses / Eds. C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff et al. — Elsevier Academic Press, 2005. — P. 193–212.
6. *Huang C., Hung J.J., Wu C.Y. et al.* Multiplex PCR for rapid detection of pseudorabies virus, porcine parvovirus and porcine circoviruses // Vet. Microbiol. — 2004. — V. 101. — P. 209–214.

7. *Ogawa H., Taira O., Hirai T. et al.* Multiplex PCR and multiplex RT–PCR for inclusive detection of major swine DNA and RNA viruses in pigs with multiple infections // J. Virol. Methods. — 2009. — V. 160. — P. 210–214.
8. *Pejsak Z.K., Truszczynski M.J.* Aujeszky's disease (pseudorabies) // In: Diseases of swine / Eds. B.E. Straw, J.J. Zimmerman, S. D'Allaire, D.J. Taylor. — 9th ed.— Blackwell Publishing, 2006. — P. 419–433.
9. *Toma B., Haddad N., Vannier P.* Aujesky's disease // In: Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. — Part II. — 5th ed.— Office International des Epizooties, World Organisation for Animal Health, 2004. — P. 295–307.

2.4.1.1.7. Парвовирусная болезнь свиней (см. пар. 1.2.1.3.9)

(*Орлянкин Б.Г., Алипер Т.И.*)

Парвовирусная болезнь свиней (ПВБС) — контагиозное вирусное заболевание, которое клинически проявляется только у супоросных свиноматок и характеризуется гибелью эмбрионов и плодов, рождением мумифицированных плодов, мёртвых и слабых поросят и уменьшением числа поросят в помёте.

Этиология. Возбудителем болезни является парвовирус свиней, относящийся к роду *Parvovirus* сем. *Parvoviridae* [8].

Парвовирус свиней устойчив при обработке хлороформом, эфиром и фреоном. Он сохраняет активность при pH 3,0–9,0 и 37 °С в течение 90 мин, однако полностью инактивируется при pH 2,0 в тех же условиях. Вирус стабилен при 56 °С в течение 2 сут, при 70 °С — 2 ч, а при 80 °С инактивируется за 5 мин [6].

Связь парвовируса свиней с нарушением репродуктивной функции свиноматок в естественных условиях впервые была установлена английскими исследователями в 1967 г., тем не менее экспериментально заболевание было воспроизведено только спустя около 10 лет [5, 7].

Эпизоотология. Парвовирус свиней широко распространён практически во всех странах с развитым свиноводством. Источником возбудителя инфекции служат больные и переболевшие свиньи, выделяющие вирус с фекалиями, мочой, носовыми и вагинальными секретами, плацентой и мертворождёнными плодами. Здоровые животные, как правило, заражаются пероральным и аэрогенным путями.

С экскретами и секретами вирус выделяется до 2 нед. после заражения свиней и в животноводческих помещениях сохраняет инфекционность до 4–6 мес. В распространении парвовируса определённую роль играют хряки, выделяющие вирус со спермой, при этом на качество спермы вирус существенного влияния не оказывает [4, 6].

Патогенез. Парвовирус свиней проникает через плаценту и реплицируется в делящихся клетках эмбрионов и плодов с помощью клеточных ДНК-полимераз. В неделящихся клетках вирус не размножается. Он не проникает через прозрачную оболочку оплодотворенной яйцеклетки, но поражает эмбрионы после их имплантации в слизистую оболочку матки (через 2 нед. после оплодотворения). Поражённые эмбрионы погибают и рассасываются. Инфицирование плодов до 70-дневного возраста сопровождается их гибелью. После этого срока плоды устойчивы к летальному действию вируса [4, 6].

Клиническая картина. Основным и обычно единственным клиническим проявлением болезни является нарушение воспроизводительной функции у свиноматок, которое наблюдается только в том случае, если парвовирус проникает через плаценту в первой половине супоросности. В результате происходит гибель эмбрионов и плодов; эмбрионы после гибели резорбируются, а плоды мумифицируются. У свиноматок, заражённых во второй половине супоросности, парвовирус также поражает плоды, но они не погибают. Это связано с тем, что с момента ороназального инфицирования до проникновения вируса через плаценту проходит 1,5–2,0 нед. и плоды достигают периода иммунологической компетентности (примерно в 70-дневном возрасте). В этот период они синтезируют АТ, нейтрализующие парвовирус.

Аборты у заражённых свиноматок наблюдаются редко и нехарактерны для данной болезни. У животных других половозрастных групп заболевание протекает в латентной форме, хотя вирус у них активно размножается во многих тканях и органах. У хряков-производителей парвовирус не нарушает спермиогенез и функции репродуктивных органов [4, 6].

Патологоанатомические изменения. У погибших плодов обнаруживают скопление серозно-кровянистой жидкости в грудной и брюшной полостях, отёк, кровоизлияния и мумификацию. Многие из этих признаков встречаются в плаценте. Микроскопически отмечают обширные зоны некроза во многих тканях и органах. На вскрытии экспериментально заражённых новорождённых поросят обнаруживают некротические очаги в печени, энцефалит и миокардит [6].

Диагностика. Диагноз на наличие в хозяйстве ПВБС ставят по результатам лабораторных исследований. В лабораторию доставляют пробы сыворотки крови свиноматок и новорождённых поросят до приема молозива, абортированные плоды и мертворождённых поросят.

Специфические АТ в сыворотке крови определяют в РТГА с эритроцитами морской свинки. При обнаружении в испытуемых сыворотках специфических АТ в разведении 1:64 и выше реакцию считают положительной. В РТГА можно исследовать не только сыворотку крови, но и транссудат из грудной и брюшной полостей абортированных плодов старше 70-дневного возраста (длиной более 17 см) и мертворождённых поросят. Обнаружение АТ к парвовирусу в сыворотке крови новорождённых поросят до приема молозива или в транссудате абортированных плодов и мертворожденных поросят свидетельствует о заражении их в матке, поскольку материнские АТ не проходят через плаценту. Выявление АТ в сыворотке крови только свиноматок недостаточно для постановки диагноза на парвовирусную болезнь и говорит лишь о циркуляции вируса в хозяйстве.

Абортированные плоды до 60–65-дневного возраста (длиной менее 15 см) используют для обнаружения парвовирусного антигена в РГА. Для этого из внутренних органов плодов готовят 10% суспензию на ФБР и исследуют её в реакции. Плоды старше 70-дневного возраста (длиной более 17 см) непригодны для обнаружения вирусного антигена, поскольку в тканевой жидкости у них содержатся специфические АТ, которые связываются с антигеном и препятствуют его выявлению. В мумифицированных плодах парвовирусный антиген может содержаться в очень большом количестве — в разведении до 1:16 384 [4].

В последнее время для обнаружения парвовируса свиней в тканях и органах плодов и поросят разработаны тест-системы на основе ПЦР и ПЦР-РВ [1, 2].

Специфическая профилактика. Для специфической профилактики ПВБС во многих странах мира с развитым свиноводством используют инактивированные вакцины, которые обладают выраженной иммуногенной активностью и предохраняют свиноматок от заболевания и трансплацентарной передачи вируса плодам. Основную роль в защите против парвовируса свиней играет гуморальный иммунитет. Для изготовления инактивированных вакцин используют штаммы парвовируса свиней, выращенные в перевиваемых культурах клеток свиного происхождения.

В нашей стране наличие ПВБС впервые было установлено в 1982 г. путём выделения вируса из плодов абортировавших свиноматок. Разработаны инактивированная эмульгированная вакцина против ПВБС, методы её контроля и технология промышленного производства. Вакцина широко применяется в ветеринарной практике страны с 1987 г. [3]. Применение вакцины в хозяйствах, неблагополучных по парвовирусной болезни, показало её эффективность в профилактике нарушений воспроизводительной функции свиноматок парвовирусной этиологии. Установлена зависимость иммунного ответа у свиноматок на вакцинацию от исходного уровня специфических АТ. У животных с низким уровнем АТ к парвовирусу свиней (1:32–1:64) вакцина индуцирует выраженный иммунный ответ с увеличением титра АТ в 4–16 раз. Введение вакцины свиноматкам с высоким уровнем АТ (1:256–1:2048) не вызывает гуморального иммунного ответа.

Литература

1. *Елисеева О.В., Гребенникова Т.В., Забережный А.Д. и др.* Тест-система на основе ПЦР для обнаружения парвовируса свиней // Ветеринария. — 2008. — № 8. — С. 58–60.

2. *Елисеева О.В., Латышев О.Е., Гребенникова Т.В. и др.* Тест-система на основе ПЦР в реальном времени для обнаружения парвовируса свиней // Рос. вет. журн. — 2012. — № 1. — С. 37–40.
3. *Орлянкин Б.Г., Сергеев В.А., Гайтамонова С.А. и др.* Вакцина против парвовирусной болезни свиней // Ветеринария. — 1988. — № 8. — С. 28–30.
4. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В. и др.* Парвовирусная инфекция свиней // В кн.: Вирусные болезни животных. — М.: ВНИТИБП, 1998. — С. 573–584.
5. *Cartwright S.F., Huck R.A.* Viruses isolated in association with herd infertility, abortions and stillbirths in pigs // Vet. Rec. — 1967. — V. 81. — P. 196–197.
6. *Mengeling W.L.* Porcine parvovirus // In: Diseases of swine / Eds. B.E. Straw, J.J. Zimmerman, S. D'Allaire, D.J. Taylor. — 9th ed.— Blackwell Publishing, 2006. — P. 373–385.
7. *Mengeling W.L., Cutlip R.C.* Reproductive disease experimentally induced by exposing pregnant gilts to porcine parvovirus // Amer. J. Vet. Res. — 1976. — V. 37. — P. 1393–1400.
8. *Tattersall P., Bergoin M., Bloom M.E. et al.* Family Parvoviridae // In: Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on the Taxonomy of Viruses / Eds. C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff et al. — Elsevier Academic Press, 2005. — P. 353–369.

2.4.1.1.8. Ротавирусная болезнь свиней (см. пар. 1.2.2.5.11)

(*Орлянкин Б.Г., Алипер Т.И.*)

Ротавирусная болезнь свиней (РВБС) — острое контагиозное заболевание поросят, характеризующееся рвотой и диареей.

Этиология. Возбудителями болезни являются ротавирусы свиней групп A, B, C и E, относящиеся к роду *Rotavirus* сем. *Reoviridae* [4]. Впервые ротавирус свиней был обнаружен в 1975 г. в содержимом кишечника диарейных поросят [5], а в 1977 г. выделен в первичной культуре клеток почек поросят [3].

Ротавирусы стабильны при pH 3,0–10,0 и устойчивы к жирорастворителям. При комнатной температуре (18–20 °C) они сохраняют инфекционную активность в течение 7–9 мес. [1].

Эпизоотология. Ротавирусы широко распространены практически во всех свиноводческих хозяйствах, и главную роль в патологии кишечного тракта поросят играют ротавирусы группы A.

Источником возбудителя инфекции являются больные поросята, которые выделяют ротавирусы во внешнюю среду с фекалиями, в 1 г которых содержится 10^7–10^9 вирусных частиц. Ротавирусы передаются здоровым поросятам фекально-оральным путём [6].

Патогенез. Ротавирусы размножаются в эпителиальных клетках ворсинок кишечника и вызывают их дегенерацию, некроз и десквамацию.

Ворсинки укорачиваются, нарушается процесс пищеварения и развивается обезвоживание организма. Десквамация эпителия ворсинок способствует размножению энтеропатогенных штаммов кишечной палочки, которые усиливают тяжесть болезни. Особенно тяжело протекает заболевание при одновременном заражении поросят ротавирусом и вирусом трансмиссивного гастроэнтерита свиней [6].

Клиническая картина. В естественных условиях, как правило, болеют поросята 2–6-недельного возраста с развитием рвоты и диареи. Фекалии тестообразные или водянистые, жёлтого или жёлто-зелёного цвета, иногда белого. Обычно заболевают менее 20% поросят, и летальность составляет около 15%. Если не происходит инфицирования поросят другими возбудителями, то они быстро выздоравливают. У поросят до двухнедельного возраста болезнь встречается редко. Это обусловлено защитой поросят материнскими АТ, поступающими с молозивом и молоком. В хозяйствах практически все свиноматки содержат специфические АТ. У поросят старше двухмесячного возраста и взрослых свиней заболевание протекает субклинически.

Заражение поросят-гнотобиотов и безмолозивных поросят в 1–5-дневном возрасте сопровождается развитием тяжёлой диареи; гибель может достигать 50–100%. Ротавирусы групп A и C обладают сходной патогенностью, тогда как ротавирусы групп B и E менее патогенны [6].

Патологоанатомические изменения. Тонкий кишечник заполнен жидким содержимым. Слизистая оболочка кишечника в состоянии катарального воспаления. Микроскопически

обнаруживают атрофию и деформацию ворсинок.

Диагностика. Окончательный диагноз на наличие в хозяйстве РВБС ставят по результатам лабораторных исследований. В лабораторию доставляют пробы фекалий в первые 12–24 ч после начала диареи. В это время они содержат большое количество вирусных частиц. Для обнаружения ротавирусов группы А или ротавирусного антигена применяют метод флуоресцирующих АТ, латекс-агглютинацию, иммуноферментный анализ и ОТ-ПЦР. Определение специфических АТ в сыворотке крови свиней недостаточно для постановки диагноза, поскольку практически во всех хозяйствах имеется высокий процент положительно реагирующих животных в результате естественного инфицирования ротавирусами.

Специфическая профилактика. Для специфической профилактики РВБС используют живые и инактивированные вакцины. Первые вводят супоросным свиноматкам перорально и внутримышечно, а вторые — только внутримышечно. В НПО «НАРВАК» для специфической профилактики трансмиссивного гастроэнтерита и РВБС разработана и производится комбинированная вакцина ТР-1 [2].

Литература

1. *Орлянкин Б.Г., Сергеев В.А.* Ротавирусы и ротавирусные инфекции животных // Сельскох. биол. — 1980. — № 6. — С. 821–830.
2. *Сергеев В.А.* Массовые инфекционные заболевания в промышленном свиноводстве // Пром. и плем. свин-во. — 2004. — № 5. — С. 50–53.
3. *Theil K.W., Bohl E.H., Agnes A.G.* Cell culture propagation of porcine rotavirus (reovirus-like agent) // Amer. J. Vet. Res. — 1977. — V. 38. — P. 1765–1768.
4. *Ramig R.F., Ciarlet M., Mertens P.C. et al.* Genus Rotavirus // In: Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on the Taxonomy of Viruses / Eds. C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff et al. — Elsevier Academic Press, 2005. — P. 484–496.
5. *Rodger S.M., Craven J.A., Williams I.* Demonstration of reovirus-like particles in intestinal contents of piglets with diarrhea // Aust. Vet. J. — 1975. — V. 51. — P. 536.
6. *Yuan L., Stevenson G.W., Saif L.J.* Rotavirus and reovirus // In: Diseases of Swine / Eds. B.E. Straw, J.J. Zimmerman, S. D'Allaire, D.J. Taylor. — 9th ed.— Blackwell Publishing, 2006. — P. 435–454.

2.4.1.1.9. Болезнь Нипах (см. пар. 1.2.2.1.2 и 2.3.11.2.2.1)

(*Орлянкин Б.Г., Алипер Т.И.*)

Болезнь Нипах — вирусная болезнь свиней, характеризующаяся лихорадкой, респираторным синдромом и признаками поражения головного мозга (судороги, параличи).

Этиология. Возбудителем болезни является РНК-содержащий вирус, относящийся к роду *Henipavirus* подсем. *Paramyxovirinae* сем. *Paramyxoviridae* [4].

Вирус Нипах антигенно родственен вирусу Хендра, изолированному в Австралии в 1994 г. от лошадей при вспышке респираторного заболевания. Эти вирусы отличаются от других парамиксовирусов и выделены в отдельный род *Henipavirus*. Впервые вирус Нипах изолирован в 1999 г. от людей с признаками энцефалита в Малайзии в селении Sungai Nipah [1]. Затем он был изолирован от свиней и собак [2].

Эпизоотология. Заболевание впервые было зарегистрировано в Малайзии у свиней в 1998–1999 гг. и сопровождалось респираторными расстройствами и признаками поражения головного мозга. У работников свиноферм развивались признаки энцефалита. С октября 1998 г. по май 1999 г. отмечено 265 случаев заболевания людей вирусным энцефалитом, из которых 105 закончились смертельно; 11 случаев энцефалита с одним летальным исходом наблюдали в Сингапуре [5].

Источник возбудителя инфекции — больные и переболевшие свиньи, которые выделяют вирус с мочой, слюной и выдыхаемым воздухом. При контакте с заражёнными свиньями могут заболеть козы, собаки и кошки. Резервуаром вируса Нипах являются растительноядные крыланы рода *Pteropus*, которые распространены в странах Юго-Восточной Азии. Вирус обнаружен в слюне и моче этих летучих мышей. Значительная часть фруктовых летучих мышей содержит нейтрализующие АТ к вирусу Нипах [3, 5].

Патогенез. Вирус Нипах активно размножается в эпителиальных клетках респираторного тракта, эндотелиальных клетках сосудов и клетках головного мозга свиней. Большое ко-

личество вирусного антигена выявляют в эпителиальных клетках лёгких и трахеи [3].

Клиническая картина. Инкубационный период у свиней составляет 7–14 сут. В зависимости от возраста свиней отмечают разнообразие клинических признаков болезни. У поросят в период подсоса наблюдают слабость ног с тремором мышц и судороги. Летальность может достигать 40%. Поросята в периоды доращивания и откорма (1–6 мес.) инфицируются в 100% случаев, однако заболевание чаще протекает в субклинической форме; гибель составляет 1–5%. У поросят отмечают лихорадку, непродуктивный кашель, тремор мышц и судороги.

Инфицирование свиноматок сопровождается лихорадкой, ранними абортами, увеличением саливации и нервными расстройствами. Иногда наблюдают внезапную гибель свиноматок и хряков без развития клинических признаков болезни. У инфицированных людей наблюдают лихорадку, головную боль, рвоту и энцефалит. Летальность может составлять 50–75%. Возможна передача вируса Нипах от человека к человеку [3, 5].

Патологоанатомические изменения. Не обнаружено характерных изменений при данном заболевании. У поросят отмечают интерстициальную пневмонию, негнойные менингит и энцефалит. В респираторном эпителии и васкулярном эндотелии обнаружены синцитиальные клетки, содержащие большое количество вирусного антигена [3].

Диагностика. Окончательный диагноз на наличие в хозяйстве болезни Нипах ставят по результатам лабораторных исследований, основанных на выделении вируса, обнаружении вирусного антигена, вирусной РНК и специфических АТ. В лабораторию доставляют пробы лёгких, селезёнки, почек, головного мозга и сыворотки крови.

Для выделения вируса используют перевиваемые культуры клеток Vero и ВНК-21. Проводят не менее двух пассажей и выделенный вирус идентифицируют в реакции нейтрализации с помощью специфической сыворотки крови. Работу выполняют в лабораториях с четвёртым уровнем биологической безопасности. Вирусный антиген обнаруживают в формалинфиксированных тканях иммуногистохимически. вгРНК в этих тканях выявляют методом ОТ-ПЦР [2, 3].

Специфические АТ в сыворотке крови свиней обнаруживают с помощью РН и ИФА через 10–14 сут после заражения.

Профилактика и меры борьбы. Мероприятия по профилактике болезни Нипах направлены на предупреждение заноса возбудителя инфекции в здоровые хозяйства. Для искоренения болезни в Малайзии в течение 1999 г. было уничтожено более 1 млн голов свиней. Количество свиней в стране сократилось с 2,4 млн до 1,32 млн голов, а число ферм уменьшилось с 1885 до 829. Методом ИФА были исследованы сыворотки крови свиней из 889 ферм. На 50 фермах обнаружены свиньи, содержащие АТ к вирусу Нипах [2, 5].

Литература

1. *Chua K.B., Goh K.J., Wong K.T. et al.* Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia // Lancet. — 1999. — V. 354. — P. 1257–1259.
2. *Daniels P.W., Lee O.B., Jamiluddin A.* Nipah virus diagnosis and control in swine herds // In: Trends in Emerging Viral Infections of Swine / Eds. A. Morilla, K.J. Yoon, J.J. Zimmerman. — Iowa State Press, 2002. — P. 111–116.
3. *Kirkland P.D., Stephano A.* Paramyxoviruses: Rubulavirus, Menangle, and Nipah virus infections // In: Diseases of Swine/ Eds. B.E. Straw, J.J. Zimmerman, S. D'Allaire, D.J. Taylor. — 9th ed. — Blackwell Publishing, 2006. — P. 455–467.
4. *Lamb R.A., Collins P.L., Kolakofsky D. et al.* Family Paramyxoviridae // In: Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on the Taxonomy of Viruses / Eds.: C.V. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff et al. — Elsevier Academic Press, 2005. — P. 655–668.
5. *Singh J., Jamaluddin A.* Nipah virus infection in swine // In: Trends in emerging viral infections of swine / Eds. A. Morilla, K.J. Yoon, J.J. Zimmerman. — Iowa State Press, 2002. — P. 105–110.

2.4.1.1.10. Болезнь Тешена (см. пар. 1.2.2.3.4)

(*Орлянкин Б.Г., Алипер Т.И.*)

Болезнь Тешена (полиомиелит свиней, энзоотический энцефаломиелит свиней) — контагиозная вирусная болезнь, характеризующаяся поражением ЦНС.

Этиология. Возбудителем болезни является тешовирус свиней, относящийся к роду *Teschovirus* сем. *Picornaviridae*. Различают 11 серотипов этого вируса, которые ранее входили в состав рода *Enterovirus* [5]. Наибольшей вирулентностью обладает тешовирус 1-го серотипа. Остальные серотипы вируса, как правило, вызывают бессимптомную инфекцию. Изоляты тешовируса 1-го серотипа различаются по вирулентности.

Вирус стабилен при pH 9,0–12,0, устойчив к прогреванию при 60 °С в течение 15 мин. При комнатной температуре сохраняет инфекционную активность в течение 5–6 мес. Относительно устойчив к действию различных дезинфектантов. Чувствителен к гипохлориду натрия и 70% этанолу. Лабораторные животные к вирусу нечувствительны [4, 5].

Эпизоотология. Впервые заболевание было выявлено Трефни в 1929 г. в Чехословакии в свиноводческом хозяйстве вблизи городка Тешен. Авирулентные штаммы тешовируса широко распространены во многих свиноводческих хозяйствах. Вирулентные штаммы циркулируют реже.

Источником возбудителя инфекции являются больные и переболевшие поросята, которые выделяют вирус во внешнюю среду с фекалиями, слюной и носовыми истечениями. Вирус передаётся здоровым поросятам фекально-оральным путём. При первичном инфицировании поражаются свиньи всех возрастов, тогда как в стационарно неблагополучных хозяйствах заболевают главным образом поросята 1–3-месячного возраста.

Патогенез. Вирус размножается в миндалинах и кишечнике, не вызывая гибели эпителиальных клеток. В кишечнике вирус персистирует несколько недель. Виремию вызывают только вирулентные штаммы вируса. После начала виремии поражаются клетки ЦНС и развиваются клинические признаки болезни [4].

Клиническая картина. Инкубационный период продолжается 1–4 нед. У поросят наблюдают угнетение, потерю аппетита, повышение температуры тела, рвоту, светобоязнь, гиперстезию кожи, судорожные сокращения мышц и непроизвольные движения. Затем развиваются клонические и тонические судороги, паралич задних или всех конечностей, мышц шеи и головы. Стадия параличей продолжается от 1–3 сут до 1–3 нед. и, как правило, заканчивается гибелью животных. При остром течении болезни летальный исход наступает у 70–90% поросят в период доращивания. В случае подострого течения погибает до 30–40% заболевших поросят [3, 4].

Патологоанатомические изменения. У поросят обнаруживают инъекцию сосудов головного мозга, гиперемию и отёк мозговых оболочек. Иногда в веществе мозга и его оболочках встречают точечные кровоизлияния. В некоторых случаях выявляют слизисто-гнойный ринит и отёк лёгких. Гистологически в головном мозге находят периваскулярные клеточные инфильтраты и диффузную пролиферацию микроглии. В сером веществе мозга отмечают вакуолизацию цитоплазмы нервных клеток, кариолизис и множественные очаги нейронофагии [1].

Диагностика. При наличии нервно-паралитического синдрома можно предположить болезнь Тешена. Окончательный диагноз ставят по результатам лабораторных исследований, основанных на выделении вируса, обнаружении специфических АТ и вгРНК. В лабораторию доставляют пробы сывороток крови, миндалин и головного мозга.

Для выделения вируса используют перевиваемые клеточные линии почек поросят. Выделенный вирус идентифицируют в РН с помощью сыворотки крови к тешовирусу свиней. Следует отметить, что пробы головного мозга для выделения вируса необходимо отбирать у вынужденно убитых поросят на ранней стадии болезни. Через несколько дней после появления клинических признаков болезни вирус в головном мозге не обнаруживается. В толстом отделе кишечника вирус выявляют в течение 5–7 нед. после заражения [3, 4].

Специфические АТ в сыворотке крови свиней определяют в РН. Поскольку свиньи часто инфицированы непатогенными штаммами тешовируса, то необходимо исследовать парные сыворотки крови от больных и переболевших животных, полученных с 3–4-недельным ин-

тервалом. Увеличение уровня специфических АТ в 4 раза и более свидетельствует о вспышке болезни.

В последнее время для обнаружения вгРНК в клинических пробах и для идентификации изолированного вируса разработаны обычная ОТ-ПЦР, гнездовая ОТ-ПЦР и ОТ-ПЦР-РВ [4].

Специфическая профилактика. Для специфической профилактики болезни Тешена используют живые и инактивированные вакцины. Аттенуированные штаммы вируса получают путём серийного пассирования в первичной или перевиваемой культуре клеток почек поросят [4].

В нашей стране в НПО «НАРВАК» разработана и производится инактивированная эмульгированная вакцина из вируса, выращенного в перевиваемой культуре клеток почки поросёнка и инактивированного формалином. Многолетний опыт применения этой вакцины показал её безвредность и эффективность [2].

Литература

1. *Брагин Г.И.* Болезнь Тешена // В кн.: Патолого-анатомическая диагностика вирусных болезней животных / Ред. Н.И. Архипова. — М.: Колос, 1984. — С. 109–111.
2. *Сергеев В.А., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И.* Энтеровирусный полиоэнцефаломиелит свиней (болезнь Тешена) // В кн.: Вирусы и вирусные вакцины. — М.: Библионика, 2007. — С. 458–459.
3. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В. и др.* Болезнь Тешена // В кн.: Вирусные болезни животных. — М.: ВНИТИБП, 1998. — С. 502–507.
4. *Knowles N.J.* Porcine enteric picornaviruses // In: Diseases of Swine / Eds. B.E. Straw, J.J. Zimmerman, S. D'Allaire, D.J. Taylor. — 9th ed.— Blackwell Publishing, 2006. — P. 337–345.
5. *Stanway G., Brown F., Christian P. et al.* Family Picornaviridae // In: Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on the Taxonomy of Viruses / Eds. C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff et al. — Elsevier Academic Press, 2005. — P. 757–778.

2.4.1.1.11. Грипп свиней (см. пар. 1.2.2.5.9) (*Щелканов М.Ю., Львов Д.К., Алипер Т.И., Непоклонов Е.А.*)

До открытия этиологического агента грипп свиней был известен под названием «эпизоотическая бронхопневмония свиней», который, согласно историческим описаниям, представлял собой высококонтагиозную остропротекающую болезнь, приуроченную к холодному времени года. Это заболевание свиней известно по крайней мере с XVII в. В различных названиях нозологии — Hog flu (англ.), Swine influenza (англ.), Shwieneinfluenza (нем.) — подчёркивалось сходство симптоматики с человеческим гриппом. Основная смертность при эпизоотической бронхопневмонии свиней наблюдалась среди поросят-отъёмышей [10].

В 1918 г. в период распространения среди людей «испанки» — вируса гриппа А (H1N1) pdm1918 — грипп свиней со схожей клинической симптоматикой был описан в США, Китае и Венгрии [15, 53, 54]. Предполагается прямое проникновение вируса гриппа А из популяции птиц в человеческую популяцию с последующим заражением свиней [12].

Вирус гриппа А от свиней впервые изолировал [45, 46] американский вирусолог Ричард Шоуп (R. Shope) (рис. 2.4.1) в 1930 г., когда по штату Айова прокатилась мощная эпизоотия гриппа среди свиней (1928–1930) с 1–4% летальностью [45]. В исследованиях Р. Шоупа была не только впервые установлена вирусная этиология гриппа А свиней и изолирован первый прототипный штамм этого вируса A/swine/Iowa/15/1930 (H1N1), но и серологически показана близость этиологического агента гриппа свиньи и человека [46]. Блестящее для своего времени предположение о видовом единстве вирусов гриппа А свиней и человека дало начало экологическим исследованиям вируса гриппа А.

В отношении ряда вирусных штаммов, изолированных в конце 1940-х годов в Корее (штамм Оти) [21]; в 1950–1960-х годах в Литовской ССР (штаммы A/swine/Kaunas/{535–539}/1959) [3], Эстонской ССР [1], Польше [38], РСФСР [6], Татарской АССР [8], была установлена близость к эпидемическим вариантам вируса гриппа А (H1N1), циркулирующим в то время на соответствующих территориях. В этот же период от свиней были выделены штаммы вируса гриппа А, близкие к прототипному свиному штамму A/swine/Iowa/15/1930 (H1N1): в Чехословакии [22, 26], Венгрии [13].

Рис. 2.4.1. Ричард Шоуп (Richard Shope) (1901–1966)

После начала пандемии «азиатского гриппа» A (H2N2) в 1957 г. от свиней стали изолироваться штаммы вируса гриппа А, близкие к пандемическим H2N2, — сначала в ноябре 1957 г. в КНР [27]; позже вирус был изолирован из погибших плодов свиней и околоплодных оболочек во время эпизоотии в Чехословакии [32]; штаммы гриппа А2 (прототипный штамм A/swine/Moldova/1/1964 (H2N2)) выделялись от свиней в Молдавской ССР в 1964 г.

Как отмечают А.С. Горбунова и Т.В. Пысина (1973), «выделение от свиней штаммов, идентичных известным штаммам вируса гриппа человека, было встречено с недоверием; неоднократно высказывались предположения о лабораторной контаминации» [2, С. 17]. Перелом в отношении к этой ситуации наступил после развития пандемии «гонконгского гриппа» A (H3N2) в 1968–1970 гг., когда от свиней стали массово изолировать штаммы, идентичные новым пандемическим H3N2. Таким образом, стало понятно, что в ходе тесных популяционных взаимодействий людей и свиней вирус гриппа А способен проникать от людей к свиньям, закрепляться в популяциях свиней и циркулировать там длительное время. В процессе длительной циркуляции вирусы адаптируются к организму свиней и постепенно превращаются в вирусные варианты, которые принято обозначать «истинно свиные» [2]. В работах последних 10–15 лет дифференцировка штаммов вируса гриппа А, изолированных от свиней, на «человеческие» и «свиные» надёжно осуществляется с помощью секвенирования [12, 23, 29, 31, 39, 56, 57].

Однако возможен и обратный процесс — от свиней людям. Этот тезис оказался наглядно проиллюстрирован пандемией 2009 г., когда пандемический штамм был сформирован в результате реассортации двух генотипов вируса гриппа А свиней (см. рис. 2.3.3). Впрочем, и до 2009 г. были описаны отдельные эпидемические вспышки, связанные с различными вариантами вируса гриппа А свиней (см. пар. 2.3.2.1.2). В связи с этим следует особо подчеркнуть, что вирус гриппа А может проникать в популяции свиней также от птиц и, более того, свиньи могут заражаться как птичьими вариантами вируса (имеющими рецепторную специфичность типа α2-3), так и эпидемическими вариантами (имеющими рецепторную специфичность типа α2-6). Одновременная циркуляция птичьих и эпидемических штаммов в организме свиньи создаёт условия для реассортации этих вариантов и появления штаммов с резко изменёнными свойствами [4, 11]. Так, пандемические штаммы «азиатского» и «гонконгского» гриппа, вероятнее всего, сформировались путём реассортации птичьих штаммов в организме свиней и, адаптировавшись к клеткам млекопитающих, выплеснулись в человеческую популяцию. Штаммы птичьего происхождения регулярно изолируются от свиней. Экспериментально показано, что штаммы от птиц способны заражать свиней [2, 4, 7, 9, 10].

Циркуляция различных вариантов вируса гриппа А, возникающих в результате эволюции, продолжается повсеместно в мире до сих пор, являясь частой и важной причиной возникновения у свиней респираторного синдрома [15]. Заболевание выявлено и у диких кабанов (*Sus scrofa*), заразившихся от домашних свиней (*Sus scrofa domesticus*) [15].

Большое разнообразие циркулирующих среди свиней вариантов вируса гриппа А обеспечивается тремя основными фактора-

ми: 1) прямым переходом в популяции свиней вирусов от других хозяев; 2) антигенным дрейфом за счёт накопления точечных мутаций; 3) антигенным шифтом за счёт реассортации между различными вариантами вируса. Эти процессы активно протекают в Европе, Юго-Восточной Азии и Северной Америке. Сообщалось о циркуляции среди свиней не только классического свиного вируса H1N1, но и субтипов H3N2, H1N2, «подобного птичьему» H1N1, «подобному человеческому» H3N2 вместе с комбинациями H1N2. В Великобритании, по данным серологического мониторинга, примерно половина взрослого поголовья на протяжении своей жизни заражалась одним или несколькими вирусами гриппа А [15]. Классический свиной вирус гриппа А (H1N1) циркулировал в Европе и Северной Америке до 1990-х годов. Человеческий вирус H3N2 циркулировал в европейских популяциях свиней в 1970-х годах. Начиная с 1979 г. в Европе среди свиней стали доминировать «подобные птичьим» варианты H1N1, близкородственные штаммам от уток [40], содержащие птичьи варианты генов [44] и отличные от североамериканской линии. Эти варианты практически вытеснили в Великобритании классический свиной H1N1. Независимая интродукция птичьего вируса H1N1 от птиц свиньям имела место в последние годы в южных провинциях Китая и других странах Юго-Восточной Азии, где они социркулировали с классическим свиным H1N1 [24].

С 1970-х годов в Юго-Восточной Азии продолжается циркуляция среди свиней и вируса гриппа А (H3N2), интродуцированного от уток [15].

Активно циркулирующие среди свиней варианты вируса гриппа А (H1N2) имеют различное происхождение в разных регионах. Вирусы, возникшие в результате реассортации классического свиного H1N1 и «подобного свиному» H3N2, были впервые изолированы в 1980 г. в японской префектуре Эхиме: прототипный штамм — A/swine/Ehime/1/1980 (H1N2) [58] представлял собой реассортант A/swine/Hong Kong/1/1974 (H1N1) и A/swine/Taiwan/7310/1970 (H3N2), который чрезвычайно близок к A/Taiwan/1/1969 (H3N2) [43]. Серологические исследования показали, что до 1980 г. субтип H1N2 не встречался на территории Японии [58], однако, по-видимому, закрепился в популяциях свиней и был изолирован позже, в 2003 и 2006 гг.: A/swine/Miyagi/5/2003 (H1N2) и A/swine/Miyazaki/1/2006 (H1N2) [43]. Субтип H1N2 обнаружен в Южной Корее, Китае [41], Японии [37], Франции [15], Канаде [36]. И в Европе [56], и в Азии [37] эти варианты служат частой причиной эпизоотий среди свиней. Аналогичная картина наблюдается в США и Канаде [18, 35, 52].

Другие комбинации гемагглютинина и нейраминидазы в штаммах от свиней встречаются лишь изредка. Например, в 1992 г. в Великобритании из назальных смывов больных свиней был изолирован штамм A/swine/England/191973/1992, принадлежащий уникальному субтипу H1N7 (он единственный, для которого неизвестны штаммы от птиц). Учитывая тот факт, что эпизоотия в данном свиноводческом хозяйстве была вызвана вирусом гриппа А субтипа H1N1 и свиньи, находясь на выпасе, имели контакт с лошадьми, было сделано предположение, подтверждённое результатами серологических исследований, что штамм A/swine/England/191973/1992 представляет собой реассортант A/USSR/90/1977 (H1N1) и A/equine/Prague/1/1956 (H7N7) [15–17]. Действительно, проведённое позднее секвенирование полноразмерного генома штамма A/swine/England/191973/1992 (H1N7) позволило установить, что сегменты PB2, PB1, PA, HA, NP и NS унаследованы от A/USSR/90/1977 (H1N1), а NA и M — от A/equine/Prague/1/1956 (H7N7) [15, 17].

Сообщалось о выделении от свиней в Юго-Восточной Азии субтипа H9N2 [19], широко распространённого среди диких птиц. В обозримом будущем продолжающаяся эволюция вирусов гриппа А обещает новые события, в частности и в популяциях свиней.

Таким образом, многочисленные полевые наблюдения и экспериментальные исследования позволяют заключить, что свиньи восприимчивы к заражению большинством подтипов HA вируса гриппа А — H1, H2, H3, H4, H5,

H6, H9 [19, 24, 28, 34], хотя преимущественно в мире свиньи заражаются тремя субтипами: H1N1, H1N2 и H3N2 [15, 30].

Свиньи служат источником вируса гриппа А для других синантропных и сельскохозяйственных животных. K. Barb и соавт. (1962) и J. Romvary и соавт. (1962), описывая эпизоотию среди сельскохозяйственных животных в Румынии в конце 1950-х годах (свиней, КРС, овец, лошадей), приводят данные о том, что отдельные эпизоотические эпизоды начинались с заболевания свиней.

Передача вируса в популяциях свиней, подобно его распространению в популяциях людей, происходит в подавляющем большинстве случаев воздушно-капельным путём. Однако известны и альтернативные пути распространения инфекции: алиментарно-метастронгилёзный и трансплацентарный [2, 10, 14].

Алиментарно-метастронгилёзный путь передачи вируса гриппа А метастронгилами (*Nematoda*: *Aphelenchoididae*, *Metastrongylus*) был впервые установлен в 1941 г. Р. Шоупом (см. рис. 2.4.1) [47–51]. В тот период он исследовал факторы, которые приводят к сезонному (осенне-зимнему) подъёму заболеваемости гриппом среди свиней. В качестве одной из гипотез рассматривалась возможность сезонного ослабления иммунитета, на фоне которого активизируются условно-патогенные бактерии, в первую очередь *Bacillus Pfeiffer suis*, роль которых в осложнении гриппа у свиней была показана ранее [33, 46, 55].

В первой серии экспериментов [47, 48] Р. Шоуп исследовал действие суперинфекции *B. Pfeiffer suis* на свиней, лабораторно инфицированных вирусом гриппа А. К удивлению исследователя, гриппозная инфекция (что было подтверждено изоляцией вируса) развилась и у некоторых контрольных животных, которых не инокулировали вирусом гриппа А (более того, контрольные особи прошли карантин). Дополнительная проверка позволила полностью исключить контаминацию культуры *B. Pfeiffer suis* вирусом гриппа А. Вскрытие показало, что те контрольные животные, у которых инфицирование *B. Pfeiffer suis* спровоцировало манифестную форму гриппозной инфекции, были заражены паразитическими нематодами *Metastrongylus elongatus* (*Nematoda*: *Aphelenchoididae*, *Metastrongylus*) (рис. 2.4.2). В принципе эти паразиты *per se* способны вызывать поражение лёгких, затруднённое дыхание, истечение из носовых отверстий и падёж поросят. Однако заражение нематодами *M. elongatus* сопровождалось виремией и выработкой противовирусных АТ. Р. Шоуп сделал предположение, которое было подтверждено прямой изоляцией вируса [48], о том, что именно нематоды *M. elongatus* служат резервуаром вируса гриппа А.

В следующей серии экспериментов [50–52] Р. Шоуп на протяжении 3 лет осуществляет 98 опытов инфицирования свиней гриппом А посредством заражённых нематод *M. elongatus*, и лишь в 48 из них такой способ инокуляции вируса привёл к клинически выраженному заболеванию свиней. Основной вывод, который делает Р. Шоуп в своих публикациях 1941–1955 гг., заключается в том, что была обоснована первая гипотеза природной очаговости гриппа А: «...свиная нематода является резервуаром и промежуточным хозяином вируса гриппа свиней в природных условиях» [50, С. 138] (см. рис. 2.4.2).

Диагностика вируса гриппа А свиней осложняется необходимостью дифференцировать это заболевания от других инфекций, вызывающих катаральные явления и поражение дыхательного тракта: PAdV-A (серотипы PAdV-{1.3}), PAdV-B (PAdV-4), PAdV-C (PAdV-5) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*), SeV (*Paramyxoviridae*, *Paramyxovirinae*, *Respirovirus*), хламидиозов (*Chlamydiales*: *Chlamydiaceae*, *Chlamydia*) и микоплазмозов (*Mycoplasmatales*: *Mycoplasmataceae*, *Mycoplasma*). Очень часто приходится проводить диагностику смешанной, осложнённой бактериозами инфекции. Наиболее эффективным современным методом диагностики вируса гриппа А свиней является ОТ-ПЦР. Вместе с тем до сих пор не утратили своего значения такие давно существующие методики, как РСК, РТГА, РН и ИФА. Безусловно, огромное научно-практическое значение имеют изоляция эпизоотически актуальных штаммов вируса и сохранение их в специали-

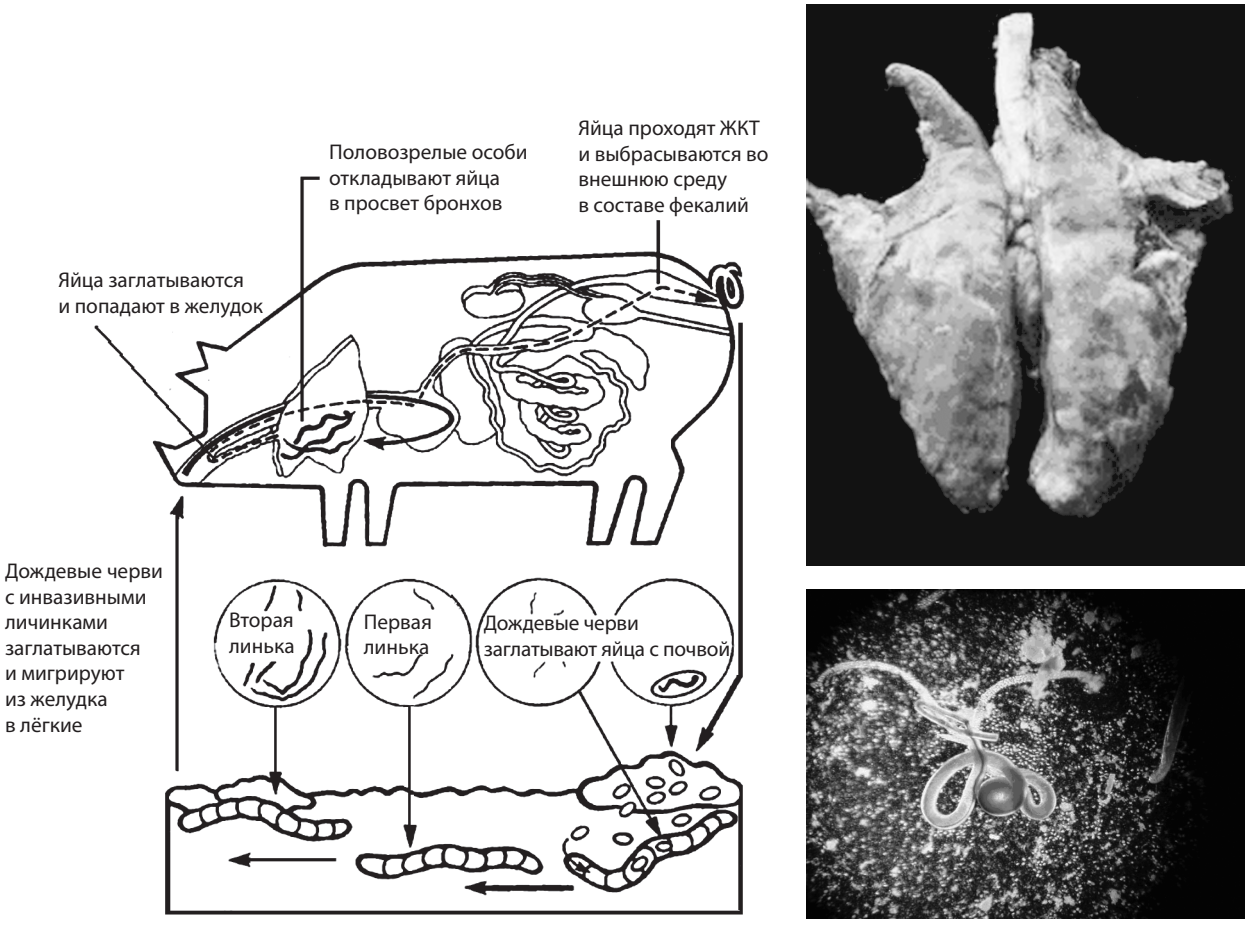


Рис. 2.4.2. Жизненный цикл *Metastrongylus elongatus* (слева), вид (дорсально) поражённых ею лёгких свиньи (*справа вверху*) и вид под микроскопом (*справа внизу*) [5]:

половозрелые самки откладывают яйца в просвет бронхов, после чего они попадают в ротовую полость в составе мокроты, заглатываются, поступают в ЖКТ, а затем — во внешнюю среду с фекалиями. Дождевые черви (*Oligochaeta*: *Lumbricidae*, *Lumbricus*) заглатывают яйца с почвой. Вылупившиеся из яиц личинки нематод внедряются в кровеносные сосуды пищевода червя, дважды линяют и на 10–20-е сутки превращаются в т.н. *инвазивных личинок*. Свиньи заглатывают дождевых червей вместе с содержащимися в них инвазивными личинками нематод, которые освобождаются после переваривания дождевого червя, внедряются в слизистую кишечника и лимфогематогенным путём попадают в лёгкие, где и достигают половой зрелости через 25–35 сут

зированных коллекциях. Для иммунизации свиней предложено несколько инактивированных вакцин, которые вызывают умеренную напряжённость иммунного ответа [34, 55]. Дважды привитые животные приобретают полную устойчивость к заражению в экспериментальном инфицировании. После иммунизации существенно повышается число плазматических клеток слизистой оболочки носа, секретирующих IgA и IgG. Поголовная вакцинация свиней требуется в случае или при угрозе массовых эпизоотий [7, 10, 28].

Имеются данные о том, что грипп свиней может быть этиологически связан не только с вирусом гриппа A, но и с вирусом гриппа C: зимой 1981–1982 гг. вирус гриппа C был изолирован из трахеальных смывов домашних свиней без клинических проявлений заболевания на бойне в Пекине (КНР) (прототипный штамм — C/pig/Beijing/32/1981) [25]. Сравнительный анализ генома и белковых продуктов, продуцируемых в клеточной линии MDCK, показал, что штаммы от свиней близки, но неидентичны штаммам, изолированным от людей

[20, 59]. По-видимому, вирусы гриппа С могут также адаптироваться к свиньям и циркулировать в их популяциях, но встречаются достаточно редко, не требуя диагностики и специфической профилактики.

Литература

1. *Аавер Э.А.* Об этиологии инфлюэнцы свиней // В сб.: Бюл. научн.-техн. инф. — Таллин: Эстонский НИИ земледелия и мелиорации, 1957. — С. 73–77.
2. *Горбунова А.С., Пысина Т.В.* Грипп животных (млекопитающих и птиц). — М.: Колос, 1973. — 232 с.
3. *Лабутина А.* Изучение вирусных респираторных болезней свиней в Литовской ССР // В сб.: Труды Эстонской СХА. — Тарту, 1965. — С. 18–24.
4. *Львов Д.К., Забережный А.Д., Алипер Т.И.* Вирусы гриппа: события и прогнозы // Природа. — 2006. — № 6. — С. 3–13.
5. *Мозговой А.А.* Гельминты домашних и диких свиней и вызываемые ими заболевания. — М.: Наука, 1967. — 540 с.
6. *Осидзе Д.Ф.* Вирусологическое и серологическое изучение гриппа свиней // Ветеринария. — 1964. — № 1. — С. 19–22.
7. *Сергеев В.А., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И.* Вирусы и вирусные вакцины. — М.: Библионика, 2007. — 524 с.
8. *Сметанин М.А.* Некоторые данные о трёх штаммах вируса гриппа свиней // В кн.: Акт. вопр. вет. вирусол. — 1965. — Вып. 2. — С. 114–118.
9. *Сметанин М.А., Гумеров Н.К.* Циркуляция вирусов гриппа у домашних животных // Ветеринария. — 1982. — № 8. — С. 25–26.
10. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В. и др.* Вирусные болезни животных. — М.: ВНИиТИБП, 1998. — 928 с.
11. *Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К.* Грипп: история, клиника, патогенез // Леч. вр. — 2011. — № 10. — С. 33–38.
12. *Ямникова С.С., Куринов Г.В., Ломакина Н.Ф. и др.* Инфицирование свиней вирусами гриппа А/Н4 и А/Н5, изолированными от диких птиц на территории России // Вопр. вирусол. — 2008. — Т. 53. — № 6. — С. 30–34.
13. *Barb K., Farkas E., Romvary J. et al.* Сравнительное изучение штаммов вируса гриппа, выделенных от домашних животных в Венгрии // Acta Virol. — 1962. — V. 6. — № 3. — P. 207–213.
14. *Bikour M.H., Frost E.H., Deslandes S. et al.* Persistence of a 1930 swine influenza A (H1N1) virus in Quebec // J. Gen. Virol. — 1995. — V. 76. — № 10. — P. 2539–2547.
15. *Brown I.H.* The role of pigs in interspecies transmission // In: Avian influenza / Eds. H.D. Klenk, M.N. Matrosovich, J. Stech. — Basel: Karger, 2007. — P. 88–100.
16. *Brown I.H., Alexander D.J., Chakraverty P. et al.* Isolation of an influenza A virus of unusual subtype (H1N7) from pigs in England, and the subsequent experimental transmission from pig to pig // Vet. Microbiol. — 1994. — V. 39. — № 1–2. — P. 125–134.
17. *Brown I.H., Hill M.L., Harris P.A. et al.* Genetic characterisation of an influenza A virus of unusual subtype (H1N7) isolated from pigs in England // Arch. Virol. — 1997. — V. 142. — № 5. — P. 1045–1050.
18. *Choi Y.K., Goyal S.M., Farnham M.W. et al.* Phylogenetic analysis of H1N2 isolates of influenza A virus from pigs in the United States // Virus Res. — 2002. — V. 87. — № 2. — P. 173–179.
19. *Cong Y.L., Pu J., Liu Q.F. et al.* Antigenic and genetic characterization of H9N2 swine influenza viruses in China // J. Gen. Virol. — 2007. — V. 88. — Pt. 7. — P. 2035–2041.
20. *Elliott R.M., Yuanji G., Desselberger U.* Polypeptide synthesis in MDCK cells infected with human and pig influenza C viruses // J. Gen. Virol. — 1984. — V. 65. — P. 1873–1880.
21. *Francis T. Jr., Quilligan J.J. Jr., Minuse E.* Resemblance of a strain of swine influenza virus to human A-prime strains // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1949. — V. 71. — № 2. — P. 216–220.
22. *Gois M., Mensik J., Davidova M. et al.* Attempt to standardize techniques used in isolating influenza virus from pig lungs // Acta Virol. — 1963. — V. 7. — P. 455–464.
23. *Gregory V., Lim W., Cameron K. et al.* Infection of a child in Hong Kong by an influenza A H3N2 virus closely related to viruses circulating in European pigs // J. Gen. Virol. — 2001. — V. 82. — Pt. 6. — P. 1397–1406.
24. *Guan Y., Shortridge K.F., Krauss S. et al.* Emergence of avian H1N1 influenza viruses in pigs in China // J. Virol. — 1996. — V. 70. — № 11. — P. 8041–8046.
25. *Guo Y.J., Jin F.G., Wang P. et al.* Isolation of influenza C virus from pigs and experimental infection of pigs with influenza C virus // J. Gen. Virol. — 1983. — V. 64. — P. 177–182.
26. *Harnach R., Hubik R., Chivatal O.* Isolation of influenza virus in Czechoslovakia // Cas. Cesk. Vet. — 1950. — V. 5. — № 13. — P. 289.
27. *Kaplan M.M., Payne A.M.* Serological survey in animals for type A influenza in relation to the 1957 pandemic // Bull. WHO. — 1959. — V. 20. — P. 465–467.
28. *Karasin A.I., Olsen C.W., Brown I.H. et al.* H4N6 influenza virus isolated from pigs in Ontario // Can. Vet. J. — 2000. — V. 41. — № 12. — P. 938–939.
29. *Karasin A.I., Schutten M.M., Cooper L.A. et al.* Genetic characterization of H3N2 influenza viruses isolated from pigs in North America, 1977–1999: evidence for

wholly human and reassortant virus genotypes // Virus Res. — 2000. — V. 68. — № 1. — P. 71–85.
30. *Kida H., Ito T., Yasuda J. et al.* Potential for transmission of avian influenza viruses to pigs // J. Gen. Virol. — 1994. — V. 75. — Pt. 9. — P. 2183–2188.
31. *Marozin S., Gregory V., Cameron K. et al.* Antigenic and genetic diversity among swine influenza A H1N1 and H1N2 viruses in Europe // J. Gen. Virol. — 2002. — 83. — Pt. 4. — P. 735–745.
32. *Mensik J.* Experimental infection of pregnant sows with swine influenza virus // Ved. Prace Ustavi Vet. (Brno) — 1962. — № 6. — P. 409–415.
33. *Morin M., Girard C., Elazhary Y. et al.* Severe proliferative and necrotizing pneumonia in pigs: A newly recognized disease // Canad. Vet. J. — 1990. — V. 31. — № 12. — P. 837–839.
34. *Ninomiya A., Ogasawara K, Kajino K. et al.* Intranasal administration of a synthetic peptide vaccine encapsulated in liposome together with an anti-CD40 antibody induces protective immunity against influenza A virus in mice // Vaccine. — 2002. — V. 20. — № 25–26. — P. 3123–3139.
35. *Olsen C.W.* The emergence of novel swine influenza viruses in North America // Virus Res. — 2002. — V. 85. — № 2. — P. 199–210.
36. *Olsen C.W., Karasin A.I., Carman S. et al.* Triple reassortant H3N2 influenza A viruses, Canada, 2005 // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 7. — P. 1132–1135.
37. *Ouchi A., Nerome K., Kanegae Y. et al.* Large outbreak of swine influenza in southern Japan caused by reassortant (H1N2) influenza viruses: its epizootic background and characterization of the causative viruses // J. Gen. Virol. — 1996. — V. 77. — Pt. 8. — P. 1751–1759.
38. *Parnas J., Lorkiewicz Z., Szczygielska J.* Результаты сравнительного исследования вируса G1, выделенного от животных, и его отношение в вирусам гриппа человека // Bull. Acad. Polon. Sci. — 1957. — T. 5. — № 3. — C. 89–95.
39. *Peiris J.S., Guan Y., Markwell D. et al.* Cocirculation of avian H9N2 and contemporary «human» H3N2 influenza A viruses in pigs in southeastern China: potential for genetic reassortment ? // J. Virol. — 2001. — V. 75. — № 20. — P. 9679–9686.
40. *Pensaert M., Ottis K., Vandeputte J. et al.* Evidence for the natural transmission of influenza A virus from wild ducts to swine and its potential importance for man // Bull. World Health Organ. — 1981. — V. 59. — № 1. — P. 75–78.
41. *Qi X., Lu C.P.* Genetic characterization of novel reassortant H1N2 influenza A viruses isolated from pigs in southeastern China // Arch. Virol. — 2006. — V. 151. — № 11. — P. 2289–2299.
42. *Romvary J., Takatsy G., Barb K. et al.* Isolation of influenza virus strains from animals // Nature. — 1962. — V. 193. — № 4818. — P. 907–908.
43. *Saito T., Suzuki H., Maeda K. et al.* Molecular characterization of an H1N2 swine influenza virus isolated in Miyazaki, Japan, in 2006 // J. Vet. Med. Sci. — 2008. — V. 70. — № 4. — P. 423–427.
44. *Schultz U., Fitch W.M., Ludwig S. et al.* Evolution of pig influenza viruses // Virology. — 1991. — V. 183. — № 1. — P. 61–73.
45. *Shope R.E.* Swine influenza: I. Experimental transmission and pathology // J. Exp. Med. — 1931. — V. 54. — P. 349–359.
46. *Shope R.E.* Swine influenza: III. Filtration experiments and etiology // J. Exp. Med. — 1931. — V. 54. — P. 373–385.
47. *Shope R.E.* The swine lungworm as a reservoir and intermediate host for swine influenza virus. I. The presence of swine influenza virus in healthy and susceptible pigs // J. Exp. Med. — 1941. — V. 74. — № 1. — P. 41–47.
48. *Shope R.E.* The swine lungworm as a reservoir and intermediate host for swine influenza virus. II. The transmission of swine influenza virus by the swine lungworm // J. Exp. Med. — 1941. — V. 74. — № 1. — P. 49–68.
49. *Shope R.E.* The swine lungworm as a reservoir and intermediate host for swine influenza virus. III. Factors influencing transmission of the virus and the provocation of influenza // J. Exp. Med. — 1943. — V. 77. — № 2. — P. 111–126.
50. *Shope R.E.* The swine lungworm as a reservoir and intermediate host for swine influenza virus. IV. The demonstration of masked swine influenza virus in lungworm larvae and swine under natural conditions // J. Exp. Med. — 1943. — V. 77. — № 2. — P. 127–138.
51. *Shope R.E.* The swine lungworm as a reservoir and intermediate host for swine influenza virus. V. Provocation of swine influenza by exposure of prepared swine to adverse weather // J. Exp. Med. — 1955. — V. 102. — № 5. — P. 567–572.
52. *Swayne D.E., Pantin-Jackwood M.* Pathogenesis and pathobiology of avian influenza virus infection in birds and mammals // In: Avian influenza / Ed. D.E. Swayne. — Oxford: Blackwell Publ., 2008. — P. 87–122.
53. *Taubenberger J.K., Reid A.H., Janczewski T.A. et al.* Integrating historical, clinical and molecular genetic data in order to explain the origin and virulence of the 1918 Spanish influenza virus // Philos. Trans. R. Soc. Lond. — Ser. B: Biol. Sci. — 2001. — V. 356. — № 1416. — P. 1829–1839.
54. *Taubenberger J.K., Reid A.H., Krafft A.E. et al.* Initial genetic characterization of the 1918 «Spanish» influenza virus // Science. — 1997. — V. 275. — № 5307. — P. 1793–1796.
55. *Van Epps H.L.* Influenza: exposing the true killer // J. Exp. Med. — 2006. — V. 203. — № 4. — P. 803.

56. *Van Reeth K.* Avian and swine influenza viruses: our current understanding of the zoonotic risk // Vet. Res. — 2007. — V. 38. — № 2. — P. 243–260.
57. *WHO* global Influenza preparedness plan. The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics. — WHO/CDS/CSR/GIP/2005.5. — WHO, 2005. — 50 p.
58. *Yasuhara H., Hirahara T., Nakai M. et al.* Further isolation of a recombinant virus (H1N2, formerly Hsw1N2) from a pig in Japan in 1980 // Microbiol. Immunol. — 1983. — V. 27. — № 1. — P. 43–50.
59. *Yuanji G., Desselberger U.* Genome analysis of influenza C viruses isolated in 1981/82 from pigs in China // J. Gen. Virol. — 1984. — V. 65. — P. 1857–1872.

2.4.1.2. Вирусные инфекции крупного рогатого скота (*Верховский О.А., Алипер Т.И., Непоклонов Е.А., Орлянкин Б.Г., Непоклонова И.В., Верховская А.Е., Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

В инфекционной патологии КРС особое место занимают вирусные болезни, распространённые повсеместно и представляющие собой серьёзную проблему для промышленного животноводства в большинстве стран мира. Вирусы не только вызывают самостоятельные заболевания, но в большинстве случаев играют пусковую роль для развития многих бактериальных инфекций. Наиболее опасные вирусные болезни, такие как ящур, блютанг, чума, энзоотический лейкоз, инфекционный ринотрахеит/инфекционный пустулёзный вульвовагинит, вирусная диарея, внесены в перечень болезней, методы диагностики и профилактики которых регламентируются стандартами OIE. Стандарты OIE постоянно обновляются по мере совершенствования методов и изменения эпидемиологической ситуации в мире. Другие болезни, к примеру парагрипп 3, респираторно-синцитиальное, рота-, корона- и аденовирусное заболевания КРС, не входят в перечень болезней OIE, однако представляют серьёзную экономическую проблему для промышленного животноводства.

Большинство вирусных болезней КРС невозможно распознать только по клиническим признакам и патологоанатомическим изменениям. Как правило, этиология этих болезней мультифакторная и включает в себя сразу несколько вирусов, бактерии и внешние факторы, в частности стресс.

Серологические и вирусологические исследования подтверждают широкое распространение вирусов инфекционного ринотрахеита/инфекционного пустулёзного вульвовагинита, вирусной диареи, парагриппа 3, респираторно-синцитиального, корона-, адено- и ротавирусов. Поддержание этих вирусов в популяции обеспечивается через передачу от животного к животному, присутствием в стаде персистентно инфицированных животных, периодической реактивацией латентных вирусов, частичной иммунологической защитой животных. В отличие от вирусов ящура и чумы КРС такие вирусы не вызывают опустошающих эпизоотий, образования патогномоничных клинических проявлений и часто служат причиной развития инаппарантной инфекции, создавая большую популяцию инфицированных животных.

При диагностике вирусных болезней КРС необходимо учитывать мультифакторную этиологию, клинические проявления, серологическую картину, возможность бессимптомной персистентной инфекции, а также возможное использование живых вакцин. В большинстве случаев необходимо проведение лабораторных исследований для подтверждения диагноза и определения этиологической роли того или иного вируса в развитии болезни.

Так как многие вирусы вызывают сходные клинические признаки, при первичной диагностике болезни разделяют по анатомической системе: респираторные и кишечные болезни, нарушения репродуктивной функции, глазные и неврологические нарушения, кожные болезни. Часто выделяют такие синдромы, как аборты, диарея новорождённых телят, бронхопневмония телят, транспортная лихорадка, болезнь слизистых и др.

При инфицировании плода вирусами в зависимости от стадии стельности, иммунного статуса матери и ряда других факторов наблюдаются аборты, мумификация, рассасывание плода, развитие врождённых уродств. Дифференциальная диагностика абортов КРС весьма

затруднительна, так как у абортированных плодов редко наблюдаются специфические признаки, вызываемые каким-либо вирусом. Кроме того, причиной абортов могут быть этиологические агенты невирусной природы: бруцеллы, сальмонеллы, лептоспиры и другие бактерии, грибы и простейшие. Аборты, как правило, вызывают вирусы инфекционного ринотрахеита/инфекционного пустулёзного вульвовагинита, вирусной диареи и др. Одним из диагностических тестов является обнаружение вируса и АТ к нему в абортированных плодах.

Диарею новорождённых телят вызывают рота- и коронавирусы. В развитии пневмоэнтеритов, характеризующихся патологией как респираторных органов, так и ЖКТ, участвуют вирусы инфекционного ринотрахеита/инфекционного пустулёзного вульвовагинита, вирусной диареи, парагриппа 3, РСВ, аденовирус и др. Клинический диагноз при данной патологии установить легко, однако, выяснить этиологическую роль вирусных инфекций весьма затруднительно. На развитие пневмоэнтеритов у телят значительно влияют условия содержания и кормления, микроклимат помещений, наличие колострального иммунитета, что также затрудняет оценку роли вирусов в развитии болезни.

Основную причину смертности при пневмонии среди взрослого КРС связывают с пастереллёзом, тем не менее установлено, что первичными агентами, вызывающими патологию респираторных органов и играющими пусковую роль, являются вирусы инфекционного ринотрахеита/инфекционного пустулёзного вульвовагинита, вирусной диареи, парагриппа 3, РСВ и др.

Диарея у взрослых животных наблюдается редко, её вызывают возбудители вирусной диареи и чумы, а в холодное время года причиной диареи может быть коронавирус. При коронавирусной инфекции и чуме в фекалиях обнаруживают кровь, при вирусной диарее обычно кровь отсутствует. Следует учесть, что вирусная диарея и чума могут протекать без признаков диареи.

Перечень основных экономически и социально значимых вирусных болезней КРС представлен в табл. 2.4.3.

В нашей стране большой вклад в изучение вирусных болезней КРС, разработку методов диагностики и средств специфической профилактики внесли учёные из ВИЭВ, ВНИИЗЖ, НПО «НАРВАК», ВНИИВВиМ, ВГНКИ и других научных учреждений.

2.4.1.2.1. Чума крупного рогатого скота (см. пар. 1.2.2.1.2)

(*Верховский О.А., Алипер Т.И., Непоклонов Е.А.*)

Чума крупного рогатого скота (ЧКРС) стала вторым заболеванием после натуральной оспы, которое удалось полностью искоренить целенаправленными усилиями на международном уровне. В мае 2011 г. впервые в истории науки FAO и OIE объявили о полной ликвидации на Земле природных очагов этой болезни, которая в течение многих веков погубила многие миллионы голов коров, буйволов и других животных и вызывала голод и экономические трудности в странах Африки, Азии и Европы. Страны, входящие в OIE, приняли резолюцию, из которой следует, что 198 стран и территорий «свободны от болезни». Начиная с 1994 г. FAO и OIE в сотрудничестве с Международным агентством по атомной энергии и другими партнёрами, правительствами и неправительственными организациями, региональными институтами, такими как Межафриканское бюро ресурсов животных Африканского союза и доноров, включая Европейский союз, запустили Глобальную программу по ликвидации ЧКРС (GREP). Механизмы международной кооперации и координации, профинансированные Европейским союзом, правительствами Японии, Ирландии, Италии, Франции, Швеции, Великобритании, США, Программой развития ООН и другими партнёрами, при поддержке академических и научно-исследовательских институтов во всём мире сыграли ключевую роль в уничтожении ЧКРС, особенно в беднейших странах мира. Успех программы продемонстрировал значимость политической и финансовой поддержки ветеринарных служб, просветительской работы с населением, региональной кооперации и научно-исследовательских разработок. Последняя эпидемия ЧКРС зарегистрирована

Таблица 2.4.3

Основные вирусные болезни КРС

Болезнь	Возбудитель			Хозяева		Основные симптомы
	семейство	род	вирус	домашних	диких	
Ящур	*Picornaviridae*	*Aphtovirus*	FMDV	КРС, МРС, свиньи	Олени, антилопы, кабаны	Формирование везикул (афт) на языке, слизистой ротовой полости, дистальной части конечностей; лихорадка, угнетение, потеря веса, хромота
Блютанг и эпизоотическая геморрагическая болезнь	*Reoviridae*	*Orbivirus*	BTV, EHDV	КРС, МРС	Олени, антилопы и другие дикие жвачные	Лихорадка, воспалительно-некротические поражения ротовой полости, особенно языка, пищеварительного тракта, эпителия венчика и основы кожи копыт, дегенеративные изменения скелетной мускулатуры
Ротавирусное заболевание КРС (диарея неонатальных телят)	*Reoviridae*	*Rotavirus*	BRV	КРС, свиньи, овцы	Дикие жвачные	Диарея
Чума КРС	*Paramyxoviridae*	*Morbillivirus*	RPV	КРС, МРС	Яки, зебу и большинство видов диких копытных	Лихорадка, повреждения слизистых оболочек (прежде всего рта), желудочно-кишечные расстройства
Парагрипп 3 КРС (транспортная лихорадка КРС)	*Paramyxoviridae*	*Respirovirus*	PIV-3	КРС, буйволы, лошади, овцы, козы, верблюды		Ринит, бронхопневмония; конъюнктивит; аборты, рождение нежизнеспособных телят
РСВ-заболевание КРС	*Paramyxoviridae*	*Pneumovirus*	RSV	КРС, овцы, козы		Ринит, бронхопневмония, аборты
Энзоотический лейкоз КРС	*Retroviridae*	*Deltaretrovirus*	BLV	КРС		Персистентный лимфоцитоз, опухолевидные разрастания в кроветворных и других органах и тканях
Инфекционный ринотрахеит/инфекционный пустулёзный вульвовагинит КРС (пузырьковая сыпь, инфекционный некротический ринит, «красный нос»)	*Herpesviridae*	*Varicellovirus*	BHV-1	КРС, буйволы, верблюды, ламы		Ринит, бронхопневмония; пустулёзный вульвовагинит/баланопостит, эндометрит; конъюнктивит; аборты, рождение нежизнеспособных телят
Вирусная диарея КРС	*Flaviviridae*	*Pestivirus*	BVDV	КРС, буйволы	Олени, косули	Диарея, ринит, бронхопневмония; изъязвление, некроз слизистых оболочек; аборты, рождение нежизнеспособных телят
Коронавирусное заболевание КРС	*Coronaviridae*	*Betacoronavirus*	BCV	КРС		Диарея, ринит, кашель
Аденовирусное заболевание КРС	*Adenoviridae*	*Atadenovirus*	BAdV-D{4, 5, 8, Rus}	КРС		Пневмония, энтерит, конъюнктивит
		Mastadenovirus	BAdV-A1, B3, C{9, 10}, BAdV-2	КРС		Пневмония, энтерит, конъюнктивит

среди диких буйволов в Кении в 2001 г., а последняя вакцинации была проведена в 2006 г. При этом в резолюции FAO и OIE было отмечено, что несмотря на то что вирус ЧКРС больше не встречается в естественных местах обитания животных, его образцы хранятся в лабораториях более чем 20 стран мира. Поэтому первостепенной задачей в период после ликвидации заболевания является обеспечение защиты образцов вируса от случайной или умышленной утечки из мест хранения, для чего разрабатываются международные стандарты по хранению вируса в хорошо охраняемых лабораториях с повышенным уровнем биобезопасности. Кроме того, планируется внедрение жёстких стандартов по наблюдению за заболеванием и предоставлению отчётности.

Краткая характеристика болезни. ЧКРС является одной из наиболее опасных контагиозных вирусных болезней парнокопытных и характеризуется быстрым распространением, высокой заболеваемостью и смертностью. Болезнь в виде эпизоотии может возникать в любое время года. Наиболее восприимчивы к болезни КРС коровы, яки, зебу и буйволы. Вирус также способен заражать МРС и большинство диких копытных. Чувствительность животных к вирусу неодинакова, что объясняется эволюционно сложившейся видовой устойчивостью животных энзоотически неблагополучных по ЧКРС зон и адаптацией некоторых штаммов вируса к животным определённых видов. Молодняк более восприимчив, чем взрослые животные. Угроза, которую представляла ЧКРС после её заноса в Европу, стала одной из причин создания в 1924 г. OIE (в настоящее время Всемирная организация здоровья животных), а также одной из первых высших школ ветеринарии в Европе.

Этиология. Возбудитель ЧКРС представляет собой РНК-содержащий вирус, относящийся к роду *Morbillivirus* сем. *Paramyxoviridae*. Антигенной вариабельности у вируса ЧКРС не обнаружено, все его штаммы иммунологически идентичны. Вирус ЧКРС генетически близок вирусам чумы плотоядных, кори человека и чумы мелких жвачных и является, вероятно, их генетическим предшественником. Все морбилливирусы характеризуются высокой степенью гомологии одноименных белков у разных представителей рода.

Вирус пассируют в РКЭ и культурах клеток, в которых проявляется ЦПД. Устойчивость вируса ЧКРС во внешней среде и к физико-химическим воздействиям невелика.

Патогенез и клинические признаки. ЧКРС отличается высокой контагиозностью. В естественных условиях КРС заражается через слизистую оболочку носовой полости, конъюнктиву и пищеварительный тракт. Свиньи легко инфицируются алиментарно, однако у них клинически болезнь проявляется крайне редко. Источник возбудителя инфекции — больные и переболевшие чумой животные, выделяющие вирус во внешнюю среду с секретами и экскретами. Размножается вирус в лимфатических узлах, затем после развития виремии разносится кровью по всему организму и в наиболее высоких титрах обнаруживается в лимфатических узлах, слизистой оболочке сычуга, лёгких и почках. Результат размножения вируса и разрушения клеток — развитие лейкопении и иммунодефицита.

В свежих очагах эпизоотии носят взрывоподобный опустошительный характер с 90–100% летальностью животных всех пород и любого возраста. В стационарных очагах чума регистрируется у животных в возрасте от 10 мес. до 2 лет; летальность составляет 5–20%. Продолжительность инкубационного периода зависит от вирулентности штамма вируса, дозы и способа заражения. Клинические признаки заболевания проявляются внезапно через 3–15 сут после заражения. Инкубационный период в естественных условиях составляет 3–7 сут (максимум 10–17 сут), при экспериментальном заражении — 2–4 сут. Болезнь протекает остро, реже — сверхостро и подостро; проявляется в типичной и абортивной формах. У коров и буйволов различают три стадии болезни: лихорадочную (продромальный период), стадию повреждения слизистых оболочек и стадию выраженных желудочно-кишечных расстройств. Наиболее характерны для чумы поражения слизистой оболочки рта. Длительность болезни при остром течении 4–10 сут, сверхост-

ром — 1–2 сут, подостром — 2–3 нед. и более. Переболевшие ЧКРС животные приобретают практически пожизненный иммунитет, телята от переболевших матерей получают колостральный иммунитет, который оберегает их на протяжении нескольких месяцев.

Патологоанатомические изменения. Подкожная клетчатка отёчная, с очаговыми кровоизлияниями. Кровь водянистая, тёмного цвета, плохо свёртывается. На слизистой оболочке рта, зева, гортани, пищевода, дна рубца, сычуга, слепой, ободочной и прямой кишки обнаруживают полосчатое или диффузное покраснение, петехии, некрозы, серо-жёлтого или коричневого цвета наложения, под которыми находятся ярко-красные эрозии и язвы. Книжка заполнена сухими кормовыми массами. Стенка сычуга обычно инфильтрирована (как бы пропитана водой). Пейеровы бляшки отёчны и геморрагически воспалены. Лимфатические узлы гиперемированы и отёчны. В миндалинах бывают мелкие гнойные фокусы. Лёгкие отёчны. Слизистые оболочки дыхательных путей набухшие и покрасневшие, на них можно обнаружить точечные или полосчатые кровоизлияния, слизисто-гнойный экссудат, иногда крупозные наложения и эрозии. Печень отечная, дряблая, жёлтого цвета. Желчный пузырь сильно наполнен, его слизистая оболочка усеяна мелкими кровоизлияниями и эрозиями с псевдомембранами. Селезёнка не изменена. Почки перерождены, слизистые оболочки лоханок набухшие, с кровоизлияниями. Мозговые оболочки гиперемированы, отёчны и геморрагически воспалены. Сердце растянуто, миокард дряблый, перерождённый. Кровоизлияния на эндо- и эпикарде. Гистологически обнаруживают ацидофильные тельца-включения и специфические изменения ядер клеток (дегенерация и образование большого числа гигантских клеток).

Диагностика. Диагноз на ЧКРС ставят на основании результатов лабораторных исследований с учётом клинических, патологоанатомических и эпизоотологических данных. Лабораторную диагностику болезни проводят путём выделения вируса, идентификации вирусного генома методом ОТ-ПЦР и выявления вирусоспецифических АТ методом ИФА или в РН. При использовании ИФА поствакцинальные АТ могут быть дифференцированы от постинфекционных. При дифференциальной диагностике ЧКРС следует исключить злокачественную катаральную горячку, ящур, вирусную диарею, инфекционный ринотрахеит, блютанг, пастереллез, эймериоз, инфекционный гидроперикардит и кровепаразитарные болезни, для чего используют комплекс лабораторных методов.

Специфическая профилактика. Важнейшим достижением на пути к победе над ЧКРС стало создание в 1957 г. первой вакцины против неё. В дальнейшем вакцинация различными типами вакцин (преимущественно три типа живых аттенуированных) показала свою общепризнанную эффективность в ликвидации ЧКРС в мире. В нашей стране выпускают вакцины против ЧКРС из штаммов ЛТ и К37/70, показавшие свою практическую эффективность для коров, яков, свиней, верблюдов. Рекомбинантные векторные вакцины были созданы путём вставки H- и/или F-генов вируса ЧКРС в вирус осповакцины в качестве вектора. Лиофилизированная рекомбинантная вакцина, так же как сухая осповакцина, сохраняет активность 1 мес. при 45 °С, а после растворения — 1 нед. при 37 °С или 1 сут при 45 °С. Лиофилизированная рекомбинантная вакцина не вызывала реакции у привитых животных и не передавалась контактно КРС при совместном содержании в течение года. Привитые животные были полностью защищены от заболевания и гибели при экспериментальном заражении.

Меры борьбы. В прошлом при появлении вируса в Австралии, Европе, Северной и Южной Америке ЧКРС была искоренена в ходе масштабного уничтожения животных. Впоследствии введение карантинных мер и ограничений на импорт скота и продуктов животноводства привело к недопущению заболевания на эти территории. В нашей стране при возникновении чумы на хозяйство налагают карантин и осуществляют мероприятия согласно утверждённой инструкции. Всех больных и подозрительных по заболеванию чумой животных немедленно убивают бескровными методами, трупы вместе с кожей сжигают. Проводят комп-

лекс ветеринарно-санитарных мероприятий, направленных на обезвреживание вируса в очаге и предотвращение распространения инфекции.

Литература

1. *Бакулов И.А.* Эпизоотология с микробиологией. — М.: Агропромиздат, 1987. — 415 с.
2. *Бессарабов Б.Ф., Воронин Е.С., Вашутин А.А. и др.* Инфекционные болезни животных / Ред. А.А. Сидорчук. — М.: Колос, 2007. — 671 с.
3. *Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В., Непоклонов Е.А. и др.* Инфекционная патология животных. — М.: Академкнига, 2006. — С. 254–267.
4. *Сергеев В.А., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И.* Вирусы и вирусные вакцины. — М.: Библионика, 2007. — С. 392–394.
5. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В. и др.* Вирусные болезни животных. — М.: ВНИиТИБП, 1998. — С. 254–267.
6. *Joint* FAO/OIE Committee on Global Rinderpest Eradication, May 2011 // www.oie.int/fileadmin/Home/eng/ Media_Center/docs/pdf/Final_Report_May2011.pdf.
7. *World* Organization of Animal Health (OIE). Rinderpest. Manual of standards for diagnostic test and vaccines. — OIE, 2012. — Chapter 2.1.15. — P. 294–304.

2.4.1.2.2. Лейкоз крупного рогатого скота (см. пар. 1.2.2.5.4)

(*Верховский О.А., Алипер Т.И.*)

Лейкоз КРС — хроническая инфекционная болезнь опухолевой природы, вызываемая вирусом лейкоза КРС — ВЛКРС (BLV — bovine leukemia virus). В международной практике чаще всего используется синоним названия болезни — энзоотический лейкоз КРС (enzootic bovine leukosis), поскольку существует термин «спорадический лейкоз», подразумевающий болезнь телят с различными клинико-морфологическими проявлениями (ювенальный лейкоз, тимусная и кожная формы лейкоза) и неустановленным этиологическим агентом. В отличие от энзоотического спорадический лейкоз встречается редко.

Болезнь зарегистрирована в большинстве стран мира с развитым молочным скотоводством, однако в настоящее время ряд европейских стран после реализации национальных программ по ликвидации лейкоза КРС считается свободным от этой болезни.

Этиология. Согласно действующей ныне таксономии вирусов, ВЛКРС представляет собой РНК-содержащий лимфотропный вирус, относящийся к сем. *Retroviridae* роду *Deltaretrovirus* и по морфологии, структурным и функциональным особенностям подобный HTLV-{1, 2), однако в отличие от него поражающий $CD5^+$ В-лимфоциты. Провирус, встроенный в геном клетки-хозяина, остаётся недоступным для воздействия специфических противовирусных АТ и может оставаться в организме на протяжении всей жизни животного. Таким образом, геном ВЛКРС может существовать в двух формах: оцРНК в составе зрелых вирионов или в виде провируса (провирусной ДНК).

Устойчивость ВЛКРС во внешней среде невысока. Он чувствителен к температурным воздействиям, и обработка при 56 °С в течение 15 мин приводит к его разрушению. Полная инактивация вируса в молоке или вирусосодержащей жидкости происходит при температуре 70–74 °С за 17 с. Прямой солнечный свет инактивирует ВЛКРС в течение 4 ч, УФ-лучи — за 30 мин. Повторное замораживание и оттаивание разрушает вирус и устраняет инфекционность. Биологические жидкости организма (сперма, секреты, моча), химические факторы, а также заквашивание молока при pH 4,75 также губительно действуют на вирус.

Патогенез и клинические признаки. Инфекции, вызываемой ВЛКРС, как и всем ретровирусным инфекциям, свойственен ряд общих признаков: длительность инкубационного периода, хроническое или латентное течение, пожизненное вирусоносительство и строго ограниченный круг восприимчивых хозяев. Естественным хозяином ВЛКРС является КРС, однако при прямом контакте с инфицированными животными или при экспериментальном заражении вирус может передаваться буйволам, овцам, зебу и некоторым другими видам животных.

Энзоотический лейкоз характеризуется злокачественным разрастанием клеток кроветворных органов с нарушением их созревания, в результате чего происходит диффузная инфильтрация органов опухолевыми клетками. Болезнь протекает сначала бессимптомно, за-

тем проявляется персистентным лимфоцитозом и/или образованием опухолевидных разрастаний в кроветворных и других органах и тканях, часто протекает субклинически. Клинически болезнь в большинстве случаев манифестирует у животных в возрасте старше 4 лет, при этом у 30–70% инфицированных коров обнаруживают персистирующий лимфоцитоз, у 0,1–10% — опухоли. Считают, что лимфоцитоз является результатом поликлональной пролиферации В-лимфоцитов, постоянно стимулированных ВЛКРС. По характеру и месту локализации опухолевых клеток различают лейкозы (системные поражения органов кроветворения, включающие лимфоидную, миелоидную, моноцитарную и недифференцированную формы) и гематосаркомы, сопровождающиеся опухолевым ростом в лимфоидной ткани, прежде всего лимфоузлов и селезёнки (лимфосаркома, ретикулосаркома, лимфогранулематоз и миелолейкоз). Наличие вируса — обязательный этиологический фактор развития лейкозного (опухолевого) процесса, кроме того, считается, что определённую роль при этом играет генетическая предрасположенность и иммунологическая недостаточность инфицированного животного. Так, по мнению ряда исследователей, существует популяционная, семейная и индивидуальная генетическая предрасположенность или устойчивость к заражению ВЛКРС и развитию лейкозного процесса. Генетически предрасположен к лейкозу скот чёрно-пёстрой (остфризского происхождения) и красной степной пород, а более устойчив к болезни скот ярославской, костромской, симментальской, швицкой, красной горбатовской пород. Вместе с тем выявлены межлинейные и семейные отличия внутри каждой из пород, а также факты индивидуальной устойчивости к лейкозу.

Основной путь распространения инфекции — контактная передача вируса КРС со всеми секретами и экскретами, содержащими лимфоциты, заражённые ВЛКРС (постнатальный или горизонтальный). Кроме того, существует и пренатальная (вертикальная) передача ВЛКРС от матери к плоду.

Патологоанатомические изменения. Все формы лейкоза характеризуются увеличением в различной степени лимфатических узлов. При формах лейкозов с системным поражением кроветворных органов (лимфоидный, недифференцированный и миелоидный лейкоз) они увеличены равномерно, не сращены с окружающими тканями. На разрезе лимфоузлы серо-белого цвета, сочные и саловидные. При формах лейкоза типа гематосаркома-лимфосаркома, гистиоцитарной саркоме и лимфогранулематозе, характеризующихся системным поражением органов кроветворения, и гистиоцитарном лейкозе лимфатические узлы бугристые; на разрезе часто обнаруживают кровоизлияния и некрозы. В органах брюшной, тазовой полостей, на серозных оболочках при этих формах болезни отмечают диффузные или узловатые опухолевые разрастания серо-белого или жёлто-серого цвета, сочные, саловидные на разрезе. Селезёнка при лимфоидном, недифференцированном, гистиоцитарном и миелоидном лейкозах увеличена.

При миелоидной форме лейкоза пульпа селезёнки красно-малинового цвета, фолликулы плохо заметны, ткань органа рыхлой консистенции с кровоизлияниями. При остальных формах системных лейкозов селезёнка бурокрасного цвета с чётко выраженной красной и белой пульпой за счёт гиперплазии фолликулов. В более поздней стадии болезни граница между белой и красной пульпой стёрта.

При опухолевых формах типа гематосарком селезёнка бывает увеличенной только при лимфогранулематозе примерно у 50% животных, поражённых этой формой болезни.

При всех формах лейкоза отмечают очаговые или диффузные разрастания серо-белого цвета в печени, почках, в сердечной мышце, органах пищеварения, матке, скелетной мускулатуре и других органах.

Диагностика. Согласно стандартам OIE, двумя основными утверждёнными методами диагностики лейкоза КРС являются серологические методы: ИФА и РДПА. Оба метода используют как для массового обследования стад, так и для исследования индивидуального животного. Большое значение имеет изучение сборных проб молока на фермах и молокозаводах. В большинстве случаев ИФА и РДПА

направлены на выявление АТ против gp51 ВЛКРС, которые представляют собой ранние АТ (их можно обнаружить уже через 2 нед. после заражения), присутствуют у 100% инфицированных животных и сохраняются в организме до конца жизни. Преимущество ИФА перед РДПА заключается в более высокой чувствительности и возможности исследования как индивидуальных, так и сборных проб (пулов) сыворотки крови и молока. Согласно требованиям OIE, чувствительность всех применяемых в лабораторной практике серологических тестов должна оцениваться с использованием международных референтных сывороток. Например, для оценки чувствительности ИФА при исследовании индивидуальных проб молока на наличие АТ к ВЛКРС должен быть получен положительный результат с референтной сывороткой OIE Standard serum E05, разведённой 1:250. При исследовании объединённой пробы (пула) реакция должна быть положительной с референтной сывороткой E05 в разведении 1:250 × (количество индивидуальных проб в пуле). При исследовании индивидуальных и объединённых проб сыворотки крови положительная реакция с этой же референтной сывороткой должна быть в разведениях 1:10 и 1:10 × (количество индивидуальных проб в пуле) соответственно (EU Directive 88/406).

ПЦР используется в качестве дополнительного метода в диагностике лейкоза КРС. Метод применяется для выявления носителей провирусной ДНК у серонегативных особей, исследования вновь завозимых в хозяйство животных, выявления заражённых телят в раннем возрасте, дифференциации энзоотического лейкоза от спорадического, исследования опухолей неизвестной этиологии и в случае сомнительных результатов ИФА.

В России проводят дополнительные гематологические исследования животных, в сыворотке крови которых были обнаружены АТ к ВЛКРС. Гематологические исследования позволяют выявлять больных лейкозом животных, а также проводить дифференциальную диагностику форм и стадий болезни. Установлено, что для лейкоза КРС характерен длительно сохраняющийся (более 6 мес.) лейкоцитоз за счёт высокого процента лимфоцитов, а также появление качественно изменённых лимфоцитов — малодифференцированных, молодых, атипичных форм. Длительное сохранение лимфоцитоза наблюдается у 20–30% заражённого скота. Постановка гематологического диагноза проводится по «лейкозному ключу». Недостаток данного метода заключается в том, что изменения картины крови не являются строго специфичными и могут быть связаны с другими этиологическими факторами. Кроме гематологических исследований в диагностической практике нашей страны продолжают использоваться патоморфологический и гистологические методы.

Профилактика и меры борьбы. В настоящее время многочисленные попытки отечественных и зарубежных учёных создать эффективную инактивированную субъединичную или живую генно-инженерную вакцину против лейкоза КРС не увенчались успехом, поэтому ранняя диагностика и своевременное удаление инфицированных животных из стад — основа эффективных противолейкозных мероприятий. В странах Западной Европы и Америки положительный результат серологического исследования считается основанием для убоя животных. В Российской Федерации профилактические и оздоровительные мероприятия при лейкозе КРС проводятся согласно действующим «Правилам по профилактике и борьбе с лейкозом крупного рогатого скота», по которым неблагополучным по лейкозу считается хозяйство, в котором у животных положительный серологический диагноз подтверждён гематологическим или патоморфологическим исследованием. В этих хозяйствах проводятся поэтапные мероприятия, направленные на ликвидацию инфекции в популяции быков-производителей, замены заражённых коров серонегативными первотёлками, разделением животных на серонегативные и серопозитивные группы с обособленным их размещением и т.д. Серологическое исследование и 30-дневный карантин вновь поступивших в хозяйство животных — обязательное условие профилактики лейкоза.

Ветеринарно-санитарными требованиями установлены определённые ограничения по

использованию молока и мяса от больных животных. Использование мяса от больного скота при генерализованном проявлении лейкоза запрещается. В случае, когда поражены отдельные лимфоузлы или органы, они утилизируются, а туша используется для изготовления мясных изделий при повышенном термическом режиме. Молоко от больных лейкозом коров утилизируется или используется для откорма животных. Молоко от инфицированных ВЛКРС коров сдают на молокозаводы, где в обязательном порядке его пастеризуют. Ущерб, причиняемый лейкозом, определяется не только гибелью животных и утилизацией заражённого мяса, но и наносит урон селекции, племенной работе, снижается молочная продуктивность животных и качество молока.

Согласно международным требованиям, для признания страны или зоны, благополучной по энзоотическому лейкозу крупного рогатого скота, в течение 3 лет она должна отвечать следующим условиям: а) всякая опухоль, дифференцированная как лимфосаркома, должна декларироваться и обследоваться в официальных ветеринарных лабораториях; б) в стаде, где была обнаружена опухоль, все животные старше 24 мес. должны быть исследованы серологическими методами; в) минимум 99,8% стад должны быть признаны благополучными по энзоотическому лейкозу КРС; г) серологические исследования на лейкоз должны проводиться ежегодно во всех стадах КРС.

Литература

1. *Амироков М.А.* Комплексная оценка факторов, влияющих на особенности проявления и распространения лейкоза крупного рогатого скота, и совершенствование системы, обеспечивающей эпизоотическое благополучие: Автореф. дис. ... д-ра вет. наук. — Барнаул, 2011. — 41 с.
2. *Апалькин В.А., Гулюкин М.И., Петров Н.И.* Лейкоз крупного рогатого скота. — СПб.: Петролазер, 2005. — 105 с.
3. *Бурба Л.Г., Валихов А.Ф., Горбатов В.А. и др.* Лейкозы и злокачественные опухоли животных. — М.: Агропромиздат, 1988. — 400 с.
4. *Горбунов А.П. Кузнецов А.П.* Лейкоз крупного рогатого скота Вологодской области (эпизоотология, диагностика, меры борьбы). — Вологда; Молочное: ИЦ ВГМХА, 2004. — 70 с.
5. *Гулюкин М.И., Валихов А.Ф., Нахмансон В.М. и др.* Особенности инфекционного процесса, индуцированного вирусом лейкоза крупного рогатого скота // Вет. консультант. — 2008. — № 19. — С. 7–9.
6. *Гулюкин М.И., Иванова Л.А., Замараева Н.В. и др.* Разработка эффективности мероприятий против лейкоза крупного рогатого скота // Ветеринария. — 2002. — № 12. — С. 3–8.
7. *Гулюкин М.И., Симонян Г.А., Иванова Л.А. и др.* Методические рекомендации по эпизоотологическому исследованию при лейкозе крупного рогатого скота. — М., 2001. — 26 с.
8. *Иванов О.В., Иванова О.Ю., Федотов В.П. и др.* Возрастная динамика содержания антител к вирусу лейкоза у телят, рождённых от серопозитивных коров // Сельскохоз. биол. — 2008. — № 6. — С. 87–90.
9. *Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В., Непоклонов Е.А. и др.* Инфекционная патология животных. — М.: Академкнига, 2006. — С. 431–447.
10. *Сергеев В.А., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И.* Вирусы и вирусные вакцины. — М.: Библионика, 2007. — С. 348–355.
11. *Смирнов Ю.П., Сисягин П.И., Ким Р.Е.* Методические рекомендации по методам и средствам диагностики, профилактики и борьбы с лейкозами крупного рогатого скота // Ветеринарный консультант. — 2006. — № 21. — С. 3–15.
12. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьёв.В. и др.* Вирусные болезни животных. — М.: ВНИТИБП, 1998. — С. 386–406.
13. *Храмцов В.В., Рудницкий В.Ф., Двоеглазов Н.Г. и др.* Иммуноферментный анализ при диагностике инфекции вируса лейкоза крупного рогатого скота: Мет. рек. — Новосибирск: СО РАСХН, 2008. — 46 с.
14. *Commission* decision of 15 December 2009 amending Annex D to Council Directive 64/432/EEC as regards diagnostic tests for enzootic bovine leukosis // Off. J. of the Europ. Un. 18.12. — 2009. — L 336/36–41.
15. *Duncan R.B., Scarratt W.K., Buehring G.C.* Detection of bovine leukemia virus by in situ polymerase chain reaction in tissues from a heifer diagnosed with sporadic thymic lymphosarcoma // J. Vet. Diagn. Invest. — 2005. — V. 17. — P. 190–194.
16. *Harold V.* Retroviruses // Science. — 1988. — V. 240. — P. 1427–1435.
17. *Klintevall K., Ballagi-Pordany A., Naslund K. et al.* Bovine leukaemia virus: rapid detection of proviral DNA by nested PCR in blood and organs of experimentally infected calves // Vet. Microbiol. — 1994. — V. 42. — P. 191–204.
18. *Trainin Z., Brenner J.* The direct and indirect economic impacts of bovine leukemia virus infection on dairy cattle // Israel J. Vet. Med. — 2005. — V. 60. — P. 94–105.

19. *World* Organization of Animal Health (OIE). Enzootic bovine leukosis. Manual of standards for diagnostic test and vaccines. — 2008. — V. 2. — P. 729–738.

2.4.1.2.3. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция крупного рогатого скота (см. пар. 1.2.2.1.2)

(*Верховский О.А., Алипер Т.И., Непоклонова И.В., Верховская А.Е.*)

Респираторно-синцитиальная болезнь КРС распространена повсеместно, характеризуется поражением респираторных органов, часто протекает бессимптомно.

Этиология. РСВ КРС относится к сем. *Paramyxoviridae* роду *Pneumovirus*. Вирус впервые был выделен в 1969 г. из смывов верхних дыхательных путей больных телят [8].

Вирус плейоморфный РНК-содержащий, характеризуется способностью образовывать синцитии (многоядерные протоплазматические образования) в культуре клеток и тканей [9].

Вирус неустойчив к замораживанию. При 4 °С он сохраняет активность в течение 7 сут, при –70 °С до 2 мес., при 56 °С инфекционная активность вируса разрушается в течение 30 мин. Вирус чувствителен к эфиру, хлороформу, дезоксихолату, трипсину [3].

Все штаммы РСВ КРС родственны штаммам РСВ человека. Основные антигенные отличия между ними выявлены в гликопротеине G. Белки слияния этих вирусов гомологичны на 83–84%. Некоторые изоляты РСВ КРС обладают хорошей перекрёстной серологической реактивностью с РСВ человека. Вирус вызывает образование вируснейтрализующих АТ у человека, обезьян, хорьков, морских свинок и лошадей. РСВ КРС не обладает гемагглютинирующей активностью.

Эпизоотологические особенности. Вирус распространён повсеместно. КРС является основным резервуаром и источником инфекции. Доказана возможность инфицирования овец и коз, однако их эпизоотологическая роль в распространении РСВ КРС пока неясна.

Вирус выделяется с носовыми истечениями и передаётся воздушно-капельным путём. Наиболее восприимчивы телята в возрасте 4–9 мес., серопозитивность в этом возрасте может достигать 70%. У телят в возрасте 1–3 мес. серопозитивность составляет 4–7% [2].

Обычно серопозитивность взрослых клинически здоровых животных в стаде составляет 20–80%, что говорит об инаппарантной инфекции. Возможно, циркуляцию вируса в стаде поддерживает естественная внутриутробная инфекция. Данных о наличии вируса в сперме быков-производителей нет [7].

Клинические признаки. Болезнь развивается быстро, инкубационный период обычно составляет 2–4 сут, иногда — до 10 сут. У животных наблюдаются лихорадка, кашель, учащенное дыхание, конъюнктивит, серозный ринит, катар верхних дыхательных путей, при этом животные часто дышат ртом. Болезнь, как правило, длится 3–10 сут и заканчивается выздоровлением. В тяжёлых случаях наблюдаются гиперсаливация, депрессия, снижение молочной продуктивности, пневмония или бронхопневмония, аборты. При неосложнённой другими вирусами или патогенной микрофлорой инфекции летальность низкая [3, 6, 7, 11].

Экспериментальная инфекция РСВ вызвала развитие субклинической инфекции, а также поражение респираторных органов, лейкопению, лихорадку, кашель, ринит, депрессию, анорексию, конъюнктивиты [4, 10]. По-видимому, РСВ КРС может быть причиной абортов у стельных животных. Однако его роль при этом не доказана [7].

Предполагается, что РСВ играет пусковую роль для развития других вирусных и бактериальных инфекций, прежде всего для пастерелёза. Клинические признаки при респираторно-синцитиальной болезни непатогномоничны и не имеют диагностического значения.

Патологоанатомические изменения. Смертность при респираторно-синцитиальной болезни наблюдается, как правило, при осложнении секундарной микрофлорой. У погибших животных выявляют ателектаз лёгких, интерстициальную эмфизему и бронхопневмонию. При гистологическом исследовании респираторных органов у погибших телят обнаруживают гигантские синцитиальные клетки в бронхиолах,

дегенерацию и некроз эпителиальных клеток бронхиол и лёгочной ткани, клеточную инфильтрацию в лёгких [3, 4, 6].

Иммунитет. После первичного инфицирования секреторные АТ появлялись на 8-е сутки, причём IgM и IgA обнаруживались в секретах и сыворотке крови практически одновременно. АТ класса G1 наблюдались только на 13-е сутки после заражения. Вирус из лёгких выделяли как от телят получавших, так и не получавших молозива [5]. Таким образом, колостральные АТ слабо предохраняют телят от инфекции, однако частота и тяжесть болезни значительно ниже у телят, имеющих высокий уровень материнских АТ в крови. РСВ-инфекция может развиться на фоне циркулирующих АТ, которые играют защитную роль при наличии их в титрах не менее 2 lg. Большое значение в защите животных играет клеточный иммунитет, в частности иммунный лизис инфицированных клеток, а также секреторные АТ, вырабатываемые слизистой респираторного тракта [3].

Диагностика. Так как клинические и патологоанатомические изменения при респираторно-синцитиальной болезни неспецифичны, для подтверждения диагноза необходимо проведение лабораторных исследований. Лабораторная диагностика включает в себя: обнаружение антигена РСВ КРС в патологическом материале, выделение возбудителя в культуре клеток с последующей идентификацией иммунологическими методами, серологическую диагностику.

Изоляция РСВ КРС из патологического материала весьма затруднительна, так как вирус весьма лабилен при хранении и выделяется в течение очень короткого периода после инфицирования, часто ещё до появления клинических признаков. Для этого используют смывы из носовой полости или трахеи, полученные от животных в инкубационный период или раннюю стадию заболевания. Для индикации возбудителя применяют методы ИФА, ПЦР, РДП и др.

Серологическая диагностика основана на обнаружении специфических АТ в сыворотке крови больных и переболевших животных в РН, РДП, непрямой РИФ, РСК, РНГА и других реакциях. Для подтверждения диагноза необходим 4-кратный и более прирост титра АТ в парных пробах сыворотки крови больных или переболевших животных. Желательно исследовать кровь животных, у которых брали пробы патологического материала на выделение вируса.

Специфическая профилактика и меры борьбы. Для специфической профилактики во всём мире широко применяются живые аттенуированные и реже инактивированные вакцины, часто это комплексные препараты, включающие в себя несколько возбудителей, вызывающих патологию органов дыхания. После иммунизации живыми препаратами вакцинный вирус не экскретируется во внешнюю среду привитыми животными. Реинфекция вакцинированных телят возможна, но болезнь, как правило, протекает бессимптомно.

Создана рекомбинантная вакцина, вектором которой служит вирус инфекционного ринотрахеита КРС, несущий ген G РСВ КРС, вызывающий образование иммунитета слизистых и защиту телят.

В России широко применяется инактивированная комбинированная вакцина КОМБОВАК против комплекса вирусных болезней КРС: инфекционного ринотрахеита, вирусной диареи, парагриппа 3, рота-, коронавирусных болезней и HCD-инфекции [1].

Литература

1. *Сергеев В.А.* Вирусные вакцины. — Киев: Урожай, 1993. — 368 с.
2. *Строганова И.Я., Глотов А.Г.* Распространение респираторно-синцитиальной инфекции крупного рогатого скота (данные за 1988–2008 гг.) // Сиб. вестн. сельскохоз. науки. — 2009. — № 12. — С. 87–91.
3. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В. и др.* Вирусные болезни животных. — М.: ВНИТИБП, 1998. — 928 с.
4. *Belknap E.B., Ciszewski D.K., Baker J.C.* Review article. Experimental respiratory syncytial virus infection in calves and lambs // J. Vet. Diag. Invest. — 1995. — V. 7. — P. 285–298.
5. *Brodersen B.W.* Bovine respiratory syncytial virus // Vet. Clin. Food. Anim. — 2010. — V. 26. — P. 323–333.
6. *Bryson D.G., McNulty M.S., Logan E.F. et al.* Respiratory syncytial virus pneumonia in young calves:

clinical and pathologic findings // Amer. J. Vet. Res. — 1983. — V. 44. — P. 1648–1655.
7. *Kahrs R.F.* Viral diseases of cattle. — 2nd ed. — Ames: Iowa State University Press, 2001. — 324 p.
8. *Paccaud M.F., Jacquier C.* A respiratory syncytial virus of bovine origin // Arch. Gesamte Virusforsch. — 1970. — V. 30. — P. 327–342.
9. *Valarcher J.F., Taylor G.* Bovine respiratory syncytial virus infection // Vet. Res. — 2007. — V. 38. — P. 153–180.
10. *West K., Bogdan J., Hamel A. et al.* A comparison of diagnostic methods for the detection of bovine respiratory syncytial virus in experimental clinical infections // Can. J. Vet. Res. — 1998. — V. 61. — P. 28–33.
11. *Woolums A.R., Anderson M.L., Gunther R.A. et al.* Evaluation severe disease induced by aerosol inoculation of calves with // Amer. J. Vet. Res. — 1999. — V. 60. — P. 473–480.

2.4.1.2.4. Ротавирусная инфекция крупного рогатого скота (см. пар. 1.2.2.5.12) (*Верховский О.А., Алипер Т.И., Верховская А.Е.*)

Ротавирусная инфекция КРС (диарея неонатальных телят) — остропротекающая контагиозная болезнь новорождённых телят, характеризующаяся поражением ЖКТ. Немаловажную роль в развитии болезни играют внешние факторы, такие как стресс, санитарно-гигиенические условия содержания, скученность, неправильное кормление. В большинстве случаев ротавирусная инфекция осложняется другими энтеропатогенными вирусами и бактериями, что приводит к высокому уровню летальности, достигающему иногда 90% [9].

Этиология. В 1968 г. от телёнка с симптомокомплексом диареи был изолирован вирус [10], названный позже ротавирусом КРС.

Ротавирус КРС относится к сем. *Reoviridae* роду *Rotavirus*. Геном ротавируса КРС представлен фрагментированной дцРНК, вирион имеет сердцевину, внутренний и наружный капсид. Белки наружного капсида содержат типо- и группоспецифические детерминанты, белки внутреннего капсида — только группоспецифические антигенные детерминанты. В антигенном отношении ротавирусы телят и человека очень близки, но не идентичны. Обнаружена общность группоспецифических и типоспецифических антигенов ротавирусов КРС и человека [4, 7, 13].

Гемагглютинирующие свойства вируса обусловлены наличием гемагглютинина на поверхности интактных вирионов. Гемагглютинин нестабилен, при 22 °С его активность за 24 ч снижается на 50%, при 45 °С он инактивируется за 2 мин. Ротавирус КРС агглютинирует эритроциты морской свинки и 0 группы крови человека. Однако не все штаммы обладают гемагглютинирующими свойствами. Гемадсорбирующие свойства не установлены [4, 8].

Ротавирус КРС устойчив во внешней среде, а также к действию хлороформа, эфира, фреона, протеаз, кислой среды, однако он инактивируется соответствующими концентрациями формалина, лизола и хлорамина. В отличие от реовирусов интактные вирионы ротавируса КРС устойчивы к химотрипсину. При –60 °С вирус сохраняет свои свойства в течение нескольких месяцев, при 4 °С до 30 сут [4, 9].

Эпизоотологические данные. Основной источник инфекции — больные и переболевшие телята, выделяющие вирус с фекалиями. Наиболее восприимчивы телята до 10-дневного возраста. Основной путь заражения — алиментарный и контактный через инфицированные предметы ухода.

Во многих стадах серопозитивность скота достигает 100%. Взрослые животные, инфицированные от больных телят, могут быть резервуаром и источником возбудителя для собственных телят как через фекалии, так и, возможно, трансплацентарно [9].

Ротавирус КРС обладает широким спектром естественной патогенности, что играет значительную роль в поддержании и распространении инфекции. Резервуаром ротавируса КРС могут быть свиньи, овцы, лошади, кошки, собаки, дикие жвачные.

Клинические признаки. Инкубационный период при ротавирусной инфекции длится от нескольких часов до 2–3 сут. Заболевают телята в первые часы жизни. Клинические признаки проявляются в виде диареи разной степени тяжести. Часто наблюдается тяжёлая дегидратация, и некоторые телята погибают до проявления диареи. Носовое зеркальце у боль-

ных телят покрасневшее и покрыто корочками, наблюдается депрессия, слабость, потеря аппетита, гиперсаливация. Температура тела иногда поднимается до 41 °С. Гибели животного предшествуют дегидратация и нарушение электролитного баланса. Заболеваемость может достигать 90%, летальность 2–25%, при осложнённой инфекции до 50% [5, 11].

Ротавирус КРС не вызывает внутриутробной инфекции, но иммуноглобулины могут пассивно передаваться плоду через неповреждённую плаценту [9].

Патологоанатомические изменения. У погибших телят обнаруживают признаки дегидратации, впавшие глаза, шерсть сухая взъерошенная, задняя часть туловища и ноги испачканы фекалиями. В тонком кишечнике жидкое содержимое с непереваренными остатками молока. Верхушки ворсинок часто обнажаются, в отдельных участках кишечника ворсинки исчезают полностью, крипты укорочены, ворсинки неоднородны, эпителиальные клетки изменены. У переболевших животных изменения в кишечнике исчезают через 8–10 сут после начала заболевания [4, 12].

Иммунитет. Ведущую роль в защите организма больных телят от ротавируса КРС играют АТ, продуцируемые слизистой оболочкой кишечника. АТ в тощей кишке появляются через 3–12 сут, а в фекалиях — через 4–18 сут после инфицирования телят ротавирусом. В содержимом тощей кишки выявляют специфические IgA, IgG, IgM, у большинства телят преобладают АТ класса G1. Также защиту обеспечивают колостральные АТ, полученные телятами с молозивом от иммунных коров в первые часы жизни. Циркулирующие в крови АТ не обеспечивают защиты от инфекции. Предполагается, что перекрёстная защитная активность разных штаммов и серотипов ротавируса КРС у телят обусловлена не вируснейтрализующими АТ, а другими факторами иммунитета.

Диагностика. Клинические, патологоанатомические и эпизоотологические данные не позволяют поставить окончательный диагноз на ротавирусную инфекцию без подтверждения лабораторными методами. Лабораторная диагностика основана на обнаружении возбудителя или его антигенов в патологическом материале, а также на выявлении вирусоспецифических АТ в сыворотке крови больных телят.

Для выявления ротавирусов в фекалиях больных телят, в содержимом кишечника, клетках слизистой оболочки тонкого кишечника широко используются методы ИФА, ОТ-ПЦР. Процесс выделения вируса в культуре клеток весьма сложен и трудоёмок, метод используется редко [4, 6].

Серодиагностика имеет ограниченное применение, так как в течение первых недель жизни не удаётся обнаружить прироста титра АТ, а обследование взрослых животных не позволяет прогнозировать появление эпизоотии в стаде. Вирусоспецифические АТ в сыворотке крови выявляют методами ИФА, РТГА, РСК, РН, РИФ и др. [4].

Специфическая профилактика и меры борьбы. Для профилактики ротавирусной инфекции телят разработаны живые и инактивированные вакцины, однако предпочтение отдаётся последним, так как основой иммунопрофилактики является вакцинация глубокостельных коров в целях обеспечения новорождённых телят молозивом с высоким уровнем вирусоспецифических АТ. Выпаивание иммунного молока новорождённым телятам оказывает выраженный защитный эффект в первые дни жизни. Телятам старше 3–5-дневного возраста такой защиты может быть недостаточно из-за значительного снижения уровня колостральных АТ в молоке [5].

Разработана живая вакцина из аттенуированных штаммов рота- и коронавирусов КРС, предназначенная для введения стельным коровам в заднюю четверть вымени. У родившихся от них телят в 2 раза реже наблюдались случаи и продолжительность диарей по сравнению с контрольными группами животных. Вакцинация телят в суточном возрасте этой же вакциной дала аналогичный результат [3].

Так как в 75–80% хозяйств ротавирус встречается в ассоциации с другими вирусами и бактериями, рационально использование ассоциированных вакцин против основных возбудите-

лей желудочно-кишечных болезней молодняка КРС, таких как ротавирус, коронавирус, вирус диареи, колибактерии [1, 2].

Литература

1. *Белова Н.Б., Жидков С.А., Лебедев А.И. и др.* Проблемы профилактики вирусных желудочно-кишечных болезней новорождённых телят // В сб.: Инфекционные и протозойные болезни сельскохозяйственных животных, рыб и пчел: Тр. ВИЭВ. — 2003. — Т. 73. — С. 70–72.
2. *Мищенко В.А., Яременко Н.А., Павлов Д.К. и др.* Меры борьбы с диареями новорождённых телят // Ветеринария. — 2002. — № 4. — С. 16–19.
3. *Сергеев В.А.* Вирусные вакцины. — Киев: Урожай, 1993. — 368 с.
4. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В. и др.* Вирусные болезни животных. — М.: ВНИТИБП, 1998. — 928 с.
5. *Шегидевич Э.А., Гоголев М.М., Жидков С.А.* Природа, этиологическая структура, патогенез, диагностика массовых желудочно-кишечных заболеваний новорождённых телят и меры борьбы с ними // Тр. ВИЭВ. — 2003. — Т. 73. — С. 15–22.
6. *Chinsangarum J., Akita G.Y., Osburn B.I.* Detection of group B rotaviruses in feces by polymerase chain reaction // J. Vet. Diagn. Invest. — 1994. — V. 6. — P. 302–307.
7. *Clark K.J., Tamberollo T.J., Xu Z. et al.* An unusual group A rotavirus associated with an epidemic of diarrhea among three-month-old calves // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 1996. — V. 208. — P. 552–554.
8. *Gerdes G.H.* Rotavirus infections // In: Infectious diseases of livestock with special reference to Southern Africa / Eds. J.A.W. Coetzer, G.R. Thomson, R.C. Tustin. — Capetown: Oxford University Press, 1994. — P. 484–489.
9. *Kahrs R.F.* Viral diseases of cattle. — 2-nd ed. — Ames: Iowa State University Press, 2001. — 324 p.
10. Mebus C.A. Further studies on neonatal calf diarrhea virus // Proc. US Anim. Health Assoc. — 1969. — V. 73. — P. 97–99.
11. *Mebus C.A.* Reovirus and rotavirus infections // Proc. US Anim. Health Assoc. — 1975. — V. 79. — P. 345–349.
12. *Mebus C.A.* Bovine and ovine rotavirus // In: Infectious Diseases of Ruminants / Eds. Z. Dinter, B. Morein. — Amsterdam: Elsevier Scientific Publishers,1990. — P. 239–244.
13. *Parwani A.V., Munoz M., Tsunemitsu H. et al.* Molecular and serologic characterization of a group A bovine rotavirus with a short genome pattern // J. Vet. Diagn. Invest. — 1995. — V. 7. — P. 255–261.

2.4.1.2.5. Болезнь Шмалленберг (см. пар. 1.2.2.5.4)

(*Орлянкин Б.Г., Алипер Т.И., Непоклонов Е.А., Львов Д.К.*)

Болезнь Шмалленберг — новая вирусная болезнь КРС и мелких жвачных животных, особенно овец, характеризующаяся лихорадкой, диареей, абортами, рождением нежизнеспособного потомства с пороками развития. Передача вируса потомству установлена в 28% [6].

В августе 2011 г. в Германии и Нидерландах установлено новое заболевание коров, которое сопровождалось лихорадкой, анорексией, диареей, абортами и снижением молочной продуктивности до 50%.

С ноября 2011 г. отмечены случаи рождения телят, ягнят и козлят с пороками развития, включающими деформацию суставов, сколиоз, гидроцефалию и искривление шеи [1, 7, 8]. Дикие жвачные — олени Cervus elaphus, Capreolus capreolus — также восприимчивы к инфекции [10].

В институте им. Фридриха Лёффлера (Германия, о. Римс) при исследовании образцов биоматериала от заболевших коров были исключены вирусы ящура, блютанга, диареи, инфекционного ринотрахеита, лихорадки долины Рифт, эфемерной лихорадки и эпизоотической геморрагической болезни [8].

С помощью метагеномного анализа в крови больных коров обнаружен вирусный геном, обладающий высокой степенью гомологии с геномами вирусов Акабане, Айно и Шамонда — представителями рода *Orthobunyavirus* сем. *Bunyaviridae* [8]. В состав данного рода входят более 170 вирусов, поражающих человека, животных и членистоногих (см. пар. 1.2.2.5.4) [11].

Впервые новый вирус был выделен немецкими исследователями из крови больных коров, содержащихся на ферме Шмалленберг. Пробы коров обрабатывали ультразвуком и инокулировали культуру клеток личинок *Culicoides variipennis* и инкубировали 10 сут. Затем клетки разрушали путём замораживания и оттаивания и лизат клеток вносили на монослой клеточной линии ВНК-21. После 5-днев-

ной инкубации в культуре клеток развивался ЦПД. В супернатанте культуральной жидкости с помощью разработанной ОТ-ПЦР-РВ идентифицирован новый вирус Шмалленберг (SCHMV — Schmallenberg virus) [8].

Болезнь Шмалленберг зарегистрирована в десяти странах Европы: Германии, Дании, Швейцарии, Нидерландах, Бельгии, Великобритании, Италии, Испании, Франции и Люксембурге [4–6, 13, 15]. Болеют КРС молочных и мясных пород, овцы, козы и бизоны.

Случаи заболевания человека не отмечены. Наблюдается тенденция распространения [2, 3] болезни среди КРС, овец и коз. Переносчиками вируса являются мокрецы рода *Culicoides* [9, 12, 14]. Риск заноса вируса Шмалленберг на территорию России большой и связан с импортом животных из европейских стран [1].

Литература

1. *Луницин А.В., Сальников Н.И., Никитина Е.Г. и др.* Болезнь Шмалленберг — новое заболевание жвачных в Европе // Ветеринария. — 2012. — № 4. — С. 23–26.
2. *Dukomble T., Wilking H., Stark K. et al.* Lack of evidence for Schmallenberg virus infection in highly exposed persons, Germany, 2012 // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — P. 1333–1335.
3. *European Centre* for disease prevention and Control. Risk assessment: new Orthobunyavirus isolated from infected cattle and small livestock — potential implications for human health (cited 2012 May 16) // ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/231112-TER-Risk assessment-Smallenberg-virus.pdf.
4. *European Food* Safety Authority. Technical report. «Schmallenberg» virus: analysis of the epidemiological data [cited 2012 May 16] // www.efsa.europa.eu/en/supporting/dos/261e.pdf.
5. *Fridrich-Loeffler-Unstitute.* Current information on Schmallenberg virus (cited 2012 May 16] // www.fli.bund.de/en/startseite/current-news/animal-disease-situation/new-orthobunyavirus-detected-in-cattle-in-germany.html.
6. *Garigliany M.-M., Bayron C., Kleijnen D. et al.* Schmallenberg virus in domestic cattle. Belgium, 2012 // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — P. 1512–1514.
7. *Gibbens N.* Schmallenberg virus: a novel viral disease in northern Europe // Vet. Rec. — 2012. — V. 170. — P. 58.
8. *Hoffman B., Scheuch M., Hoper D. et al.* Novel orthobunyavirus, in cattle, Europe, 2011 // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — P. 469–472.
9. *Institute* of Tropical Medicine. Vector of Schmallenberg virus identified (cited 2012 May 16) // www.itg.be/itg/generalsite/Default.aspx.WPID=668.
10. *Linden A., Desmecht D., Volpe R. et al.* Epizootic spread of Schmallenberg virus among wild Cervidae, Belgium, gall 2011 // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — № 12. — P. 2006–2008.
11. *Nichol S.T., Beaty B.J., Elliott P.M. et al.* Family Bunyaviridae // In: Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on the Taxonomy of Viruses / Eds. C.M. Fauaquet, M.A. Mayo, J. Maniloff et al. — Elsevier Academic Press, 2005. — P. 695–716.
12. *Rassmussen L.D., Kristensen B., Kirkeby C. et al.* Culicoids as vectors of Schmallenberg virus // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — P. 1204–1206.
13. *Saillean C., Breard E., Viarouge C. et al.* Acute Schmallenberg virus infection, France, 2012 // Emerg. Infect. Dis. — 2013. — V. 19. — № 2. — P. 321–322.
14. *Schmallenberg* vectors found // Science. — 2012. — V. 335. — P. 1422.
15. *World* organization on Schmallenberg virus (cited 2012 May 16) // www.oie.int./fileadmin/Home/eng/Our scientific //expertise/dous/pdf/A Schmallenberg virus.pdf.

2.4.1.2.6. Ящур (см. пар. 1.2.2.3.4)

(*Орлянкин Б.Г., Алипер Т.И., Непоклонов Е.А.*)

Ящур — остропротекающая высококонтагиозная вирусная болезнь парнокопытных, проявляющаяся лихорадкой, везикулярными поражениями слизистой оболочки ротовой полости и бесшерстных участков кожи головы, вымени, венчика и межкопытной щели.

Этиология. Возбудителем болезни является вирус, относящийся к роду *Aphthovirus* сем. *Picornaviridae* [8]. Впервые вирус ящура открыт в 1897 г. немецкими исследователями Ф. Лёффлером и П. Фрошем [7]. Они показали, что фильтрующийся агент (вирус) является причиной болезни.

Вирус ящура характеризуется большой вариабельностью антигенной структуры. Различают семь антигенных типов вируса: O (Oise), A (Allemagne), C, SAT-{1..3} (от англ. Southern African territories) и Азия-1. Иммунизация или переболевание одним из них не создают защиты против других типов вируса ящура. Кроме того, существует более 80 подтипов вируса ящура [6, 8].

Вирус ящура высокочувствителен к изменениям концентрации водородных ионов. При pH 7,4–7,7 вирус длительно сохраняет свою активность. Снижение pH до 6,2–6,4 приводит к его инактивации. В кислой среде вирус ящура быстро разрушается. При низких температурах вирус длительное время сохраняет активность.

В мясе убитых животных при температуре 10–12 °С вирус погибает через 2 сут, а в замороженном до созревания мясе сохраняется несколько месяцев. В свежем охлаждённом до 4 °С молоке вирус сохраняется 15 сут, при 18 °С — 7 сут, при 37 °С — 12 ч [6].

Эпизоотология. Ящур поражает все виды парнокопытных — более 100 видов. К естественному заражению наиболее восприимчивы коровы, свиньи, козы, овцы, буйволы, яки и северные олени. Иногда болеют верблюды и человек. Лошади устойчивы к вирусу ящура.

Ежегодно ящур регистрируют в 55–65 странах мира [3]. Заболевание причиняет значительный экономический ущерб. Так, при эпизоотии ящура на Тайване в 1997 г. (через 100 лет после открытия вируса ящура) отмечено более 6 тыс. очагов болезни, в которых пало и было уничтожено свыше 4 млн свиней. Суммарный экономический ущерб составил около 10 млрд долл. [2]. При эпизоотии ящура в Великобритании в 2001 г. возникло 2030 очагов болезни, уничтожено более 4 млн животных, ущерб составил около 12 млрд долл. Вспышки заболевания среди КРС и свиней, связанные с серотипами О, возникали в Южной Корее в марте (2000), мае (2002), апреле (2010), а вспышки, этиологически связанные с серотипами А, — в январе 2010 г. [8].

Источником возбудителя инфекции являются больные и переболевшие животные, выделяющие вирус с выдыхаемым воздухом, слюной, молоком, мочой и фекалиями. В большинстве секретов и экскретов вирус сохраняет инфекционность в течение 5–10 сут. В инкубационном периоде вирус выделяется у коров с молоком за 1–4 сут до появления клинических признаков болезни.

Наиболее важные эпизоотологические особенности ящура следующие: разнообразные пути передачи возбудителя инфекции; короткий инкубационный период и значительное накопление вируса в тканях, секретах и экскретах и его выделение до появления клинических признаков болезни; длительное носительство вируса в организме животных и продолжительное сохранение его во внешней среде; широкий спектр восприимчивых домашних и диких животных; множественность типов и подтипов вируса и отсутствие перекрёстной защиты [6].

В России с 1986 г. эпизоотий ящура не отмечали. Регистрировали только единичные случаи болезни в пограничных районах с Монголией и Китаем. С 2000 по 2011 г. возникло 25 вспышек ящура КРС и свиней в Приморском и Хабаровском краях, Читинской и Амурской обл. Вирус ящура типов О и Азия-1 был занесен из Китая и Монголии.

Патогенез. Вирус ящура проникает в организм животного через повреждённые слизистые оболочки респираторного тракта, ЖКТ и кожу. В ткани вирус распространяется лимфогенным путём. Ткани носоглотки и региональные лимфоузлы служат местом первичного приживления вируса. На месте проникновения вируса образуется первичный очаг инфекции. Из первичного очага вирус поступает в региональные лимфоузлы и по лимфатическим путям в кровь. Первичная кратковременная виремия предшествует клиническим проявлениям генерализованной инфекции и вторичной виремии. В результате генерализации инфекционного процесса на слизистых оболочках носовой и ротовой полостей, пищеводе, рубце, на коже венчика и межкопытной щели животных появляются множественные афты. У пораженных телят и ягнят вирус размножается во всех тканях, афты не образуются, и инфекционный процесс имеет септический характер [6].

Клиническая картина. У КРС инкубационный период обычно длится 1–3 сут. Различают доброкачественное и злокачественное течение болезни. В случае доброкачественного течения болезни у животных наблюдаются снижение аппетита, повышение температуры тела и увеличение слюноотделения. На 2–3-и сутки после повышения температуры на слизистой оболочке ротовой полости, языке, крыльях носа, иног-

да на носовом зеркальце появляются афты, заполненные вначале прозрачной, а затем мутной жидкостью. При генерализации процесса образуются характерные афтозные поражения на сосках вымени, коже венчика и в межкопытной щели. Обычно через 12–36 ч афты вскрываются, содержащаяся в них жидкость смешивается со слюной и выделяется из ротовой полости. На месте лопнувших афт образуются эрозии с неровными краями, которые заживают через 6–8 сут [6].

При злокачественном течении болезни нарушается сердечная деятельность и животные часто погибают от паралича сердца. У новорождённых телят характерны явления миокардита и гастроэнтерита и высокая летальность (20–50%).

Патологоанатомические изменения. При доброкачественном течении ящура у КРС обнаруживают афтозно-эрозионные поражения на слизистых оболочках ротовой полости и рубца, безволосых местах кожи носового зеркальца, губ, сосков вымени и межкопытной щели. При злокачественном течении болезни наряду с афтозно-эрозионными поражениями тяжёлые изменения наблюдают в сердечной и скелетной мускулатуре. В миокарде находят множественные жёлто-серые очаги, пятна и полоски разной формы и величины, придающие сердцу «тигроидный» вид. Микроскопически в поражённых участках миокарда отмечают дистрофически-некротические процессы в мышечных волокнах и явления расстройства кровообращения. Часто наблюдают отложение солей извести в поражённых мышечных волокнах [5].

Диагностика. Диагноз ставят на основании клинических признаков, эпизоотологических данных и лабораторных исследований. Для исследования направляют стенки и содержимое афт, пробы крови и лимфатических узлов головы и заглоточного кольца, а также миндалины. Пробы используют для обнаружения вирусного антигена методом иммуноферментного анализа или в реакции связывания комплемента, выявления вирусной РНК методом ОТ-ПЦР и выделения вируса в культурах клеток [6]. ОТ-ПЦР применяют в четырёх вариантах: одностадийную ОТ-ПЦР, гнездовую ОТ-ПЦР, множественную (мультиплексную) ОТ-ПЦР и ОТ-ПЦР-РВ. Для обнаружения всех семи типов вируса ящура применяют гнездовую ОТ-ПЦР и ОТ-ПЦР-РВ, основанные на амплификации высококонсервативных участков вирусного генома с помощью видоспецифических праймеров. Для определения типа вируса ящура проводится ОТ-ПЦР с типоспецифическими праймерами. Специфические АТ в сыворотке крови обнаруживают методом ИФА на основе рекомбинантных антигенов и в РН.

Специфическая профилактика и меры борьбы. Для специфической профилактики ящура в нашей стране разработаны и производятся бивалентная, трёхвалентная и четырёхвалентная вакцины [2, 3]. В настоящее время профилактическую вакцинацию животных против ящура осуществляют трёхвалентной вакциной из вирусов ящура типов А, О и Азия-1 в 34 регионах, имеющих государственную границу с Казахстаном, республиками Закавказья, Китаем и Монголией. Ежегодно против ящура вакцинируют более 20 млн животных.

В странах СНГ выполняется программа совместных действий по профилактике и борьбе с ящурами животных [4]. В России вспышки ящура ликвидируют путём убоя всех животных в очаге, карантинирования и вынужденной кольцевой вакцинации животных [1].

Литература

1. *Мищенко А.В., Мищенко В.А., Дудников С.А. и др.* Опыт ликвидации ящура в первичных очагах // Ветеринария. — 2011. — № 11. — С. 7–12.
2. *Рахманин П.П., Соболев В.В., Соловьёв Б.В. и др.* Проблема профилактики и ликвидации ящура сельскохозяйственных животных // Ветеринария. — 2012. — № 1. — С. 9–11.
3. *Рахманов А.М.* Эпизоотология ящура в СССР и России и эффективность противоэпизоотических мероприятий // В сб.: Тр. Фед. центра охраны здоровья животных. — Владимир, 2008. — Т. VI. — С. 43–64.
4. *Рахманов А.М., Белик Е.В., Борисов В.В.* Выполнение программы совместных действий стран СНГ по профилактике и борьбе с ящуром животных // Ветеринария. — 2010. — № 9. — С. 3–7.
5. *Чевелев С.Ф.* Ящур // Патологоанатомическая диагностика вирусных болезней животных / Ред. Н.И. Архипова. — М.: Колос, 1984. — С. 41–44.

6. *Ящур* / Ред. А.Н. Бурдов. — М.: Агропромиздат, 1990. — 320 с.
7. *Loeffler F., Frosch P.* Summarischer Bericht über die Ergebnisse der Untersuchungen zur Erforschung der Maul-und-Klausenseuche // Zentbl. Bakteriol. Parasitenkd. Abt I. — 1897. — V. 22. — P. 257–259.
8. *Park J.-H., Lee K.-N., Ko Y.-J. et al.* Control of foot-and-mouth disease during 2010–2011 epidemic, South Korea // Emerg. Infect. Dis. — 2013. — V. 19. — № 4. — P. 655–659.
9. *Stranway G., Brown F., Christian P. et al.* Family Picornaviridae // In: Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on the Taxonomy of Viruses / Eds. C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff et al. — Elsevier Academic Press, 2005. — P. 757–778.

2.4.1.2.7. Инфекционный ринотрахеит/инфекционный пустулёзный вульвовагинит крупного рогатого скота (см. пар. 1.2.1.2.2)

(*Верховский О.А., Алипер Т.И., Непоклонова И.В., Верховская А.Е.*)

Инфекционный ринотрахеит/инфекционный пустулёзный вульвовагинит крупного рогатого скота (ИРТ/ИПВ КРС) (пузырьковая сыпь, инфекционный некротический ринит, «красный нос») — острое контагиозное вирусное заболевание, характеризующееся поражением органов дыхания, лихорадкой, конъюнктивитами, а также поражением органов репродуктивной системы: пустулёзным вульвовагинитом и абортами у коров, баланопоститами у быков.

ИРТ/ИПВ — одна из главных проблем молочного и мясного животноводства, поэтому методы диагностики и профилактики данного заболевания определены стандартами Всемирной организации здоровья животных (OIE, 2010, Ch. 2.4.13).

Этиология. Возбудитель болезни — герпесвирус 1 КРС (BoHV-1 — bovine herpesvirus 1), впервые выделенный в культуре клеток Мадин, Йорк и Мак-Керчер в 1956 г., Ли и Бейкер — в 1957 г. [4, 12].

BoHV-1 является ДНК-содержащим вирусом, относящимся к сем. *Herpesviridae* подсем. *Alphaherpesvirinae* роду *Varicellovirus*. Вирус имеет липопротеиновую оболочку; вирионы икосаэдрической симметрии со сложной структурой, включающей капсид, сердцевину, суперкапсидную структуру и липидосодержащую оболочку. Вирус устойчив к замораживанию. При температуре –60–70 °С вирус сохраняется в течение 7–9 мес., при 4 °С активность его снижается через 30–40 сут всего на 1 lg. Ацетон, эфир, хлороформ и этиловый спирт инактивируют вирус немедленно [4, 8, 13].

Рестрикционный анализ ДНК позволил разделить BoHV-1 на подтипы 1.1, 1.2a и 1.2b. Подтип 1.2 считается менее вирулентным, чем подтип 1.1. Развитие респираторной или генитальной формы заболевания зависит не столько от подтипа вируса, сколько от пути инфицирования животных. Кроме того, подтип 1.3, вызывающий нейропатологию у телят, в настоящее время классифицирован как герпесвирус КРС 5 (BoHV-5 — bovine herpesvirus 5) [19].

Все изоляты вируса иммунологически и генетически идентичны, также невозможно различить полевые и генно-модифицированные штаммы без использования молекулярных методов [10].

BoHV-1 может мигрировать со слизистых оболочек в ЦНС через аксоны нервных клеток внутри нервных волокон. ЦНС поражается вследствие центростремительного распространения вируса через тройничный нерв и его гассеров узел, а менингомиелит возникает при проникновении вируса по нервным окончаниям, ганглиям и корешкам в спинной мозг. Вирус сохраняется в нейронах спинномозговых ганглиев в период латентной инфекции. Латенция вируса порождает ряд проблем, создающих большие трудности в борьбе с этой болезнью. После заражения вирулентным штаммом возбудителя все животные становятся латентными носителями вируса точно так же, как и все вакцинные (аттенуированные) штаммы вируса остаются в организме в латентном состоянии. Диссеминация аттенуированных штаммов в окружающую среду практически не контролируется. Вакцинация не предотвращает в организме вакцинированных животных латенции вирулентного вируса [1, 4, 11, 16].

Эпизоотологические данные. Вирус распространён повсеместно. При попадании в популяцию заболеваемость скота может достигать 100%, а смертность — 20%. Основным резервуа-

ром и источником возбудителя является КРС. К BoHV-1 также чувствительны козы, овцы, буйволы, верблюды, ламы и свиньи. Вирус в большом количестве выделяется с носовыми, глазными и половыми секретами инфицированных животных. Наиболее чувствительны новорождённые телята до двухнедельного возраста, не получавшие колостральные АТ с молоком иммунных матерей [4, 5, 10].

Передача вируса происходит воздушно-капельным, алиментарным и половым путями, а также трансплацентарно.

Чаще болеют животные мясных пород по сравнению с молочным скотом, что связано с технологией выращивания, большей скученностью при содержании, частыми стрессами при транспортировке и перемещениях животных. В племенных хозяйствах наиболее часто наблюдаются аборты и поражение репродуктивных органов [10].

Клинические признаки. Клинические признаки и тяжесть течения болезни зависят от штамма вируса, инфицирующей дозы, способа заражения, иммунологического статуса восприимчивого животного, факторов внешней среды, в частности стресса, сопутствующих инфекций. Нередко у коров отмечают латентное течение болезни без проявления клинических симптомов.

Инкубационный период при ИРТ/ИПВ составляет 2–6 сут.

Болезнь может протекать в различных формах, при которых наблюдаются поражение респираторных и репродуктивных органов, аборты, конъюнктивиты, у новорождённых телят может протекать в виде генерализованной инфекции [2, 4, 10–12].

При респираторной форме ИРТ/ИПВ у животных отмечаются лихорадка, анорексия, гиперсаливация, учащение дыхания, одышка. Обильные носовые истечения сначала серозные, затем слизистые приводят к образованию слизистых пробок и закупорке носовых ходов, в результате чего животные часто дышат ртом, наблюдаются гиперемия и покраснение морды и носовых ходов (симптом «красный нос»). При внимательном изучении слизистой оболочки носа можно заметить белые очаги некроза, образованные в результате слияния отдельных пустул. Этот симптом практически патогномоничен для респираторной формы ИРТ/ИПВ, но его следует дифференцировать от травмирования носа посторонними предметами. При респираторном синдроме также могут наблюдаться конъюнктивиты с поражением слёзных желёз и слизисто-гнойные истечения из глаз. Болезнь длится 5–10 сут. Летальность при отсутствии секундарной инфекции достаточно низкая, животные в основном страдают от затруднения дыхания. Однако в большинстве случаев происходит осложнение другими патогенными вирусами и бактериями, что значительно усугубляет течение болезни и нередко приводит к летальному исходу.

При развитии конъюнктивита наблюдаются сначала серозные, а затем слизисто-гнойные истечения из глаз, покраснение конъюнктивы, далее развиваются кератоконъюнктивиты, проявляющиеся помутнением и изъязвлением роговицы и зачастую приводящие к потере зрения у животного. При постановке диагноза ИРТ/ИПВ следует дифференцировать от острого конъюнктивита. При конъюнктивите, вызванном BoHV-1, на конъюнктиве и слизистой оболочке век характерны язвочки и эрозии, а также белые очаги некроза. У инфицированных животных может быть помутнение роговицы, идущее от границы роговицы и склеры в центр глаза, в отличие от животных, инфицированных *Moraxella bovis*, когда помутнение идет из центра к краям роговицы.

После первичной репликации в слизистой оболочке верхних дыхательных путей и глаз вирус переходит в латентное состояние в сенсорных нейронах. Вирус может находиться в таком состоянии в течение всей жизни инфицированного животного, периодически реактивироваться под воздействием стресса или на фоне лечения глюкокортикостероидами и выделяться во внешнюю среду [18].

Осеменение коров инфицированной спермой приводит к эндометритам, укорочению эстрального периода, снижению уровня оплодотворяемости, абортам и бесплодию [17].

При поражении репродуктивных органов у коров развивается инфекционный пустулёз-

ный вульвовагинит, характеризующийся отеком половых органов, образованием пустул и белых некротических очагов на слизистой оболочке вульвы и влагалища, скоплением слизисто-гнойных выделений без запаха на дне влагалища. У животных отмечают частые позывы к мочеиспусканию. Вирус передаётся при естественном осеменении, при обнюхивании и облизывании инфицированного животного. Если животные находятся в контакте друг с другом, в одном стаде могут быть животные с респираторной и генитальной формой болезни. ИРТ/ИПВ следует дифференцировать от некротического вульвовагинита неинфекционного происхождения (травмы, химические ожоги). У быков при естественном осеменении коров с ИРТ/ИПВ может развиться инфекционный пустулёзный баланопостит. Клиническая картина сходна с ИРТ/ИПВ.

BoHV-1 выявляют в семени быков как с явными клиническими признаками баланопостита, так и латентно инфицированных. Вирус с инфицированной спермой, а также с инструментом передаётся при искусственном осеменении. Вирус хорошо сохраняется в замороженной сперме.

У телят, инфицированных в поздние сроки стельности *in utero* или в первые дни жизни, часто наблюдается генерализованная инфекция, в большинстве случаев заканчивающаяся летальным исходом. У больных телят характерны одышка, на слизистой рта, языка, пищевода, всех отделов желудка белые некротические очаги, диарея, а также диффузный перитонит.

У телят, инфицированных BoHV-5, отмечаются энцефаломиелиты, болезнь проявляется нарушением координации движения, движением по кругу, облизыванием боков, угнетением и гибелью. BoHV-5 генетически отличается от BoHV-1, но его невозможно отличить серологическими и иммунофлуоресцентным методами [6].

Инфицирование стельных восприимчивых коров BoHV-1 вызывает аборт плода в любой период стельности, но чаще в последней трети. Среди абортировавших коров выделяют как клиническую форму ИРТ/ИПВ, так и латентную. Промежуток между заражением и абортом может длиться от 8 сут до нескольких месяцев, т.е. аборты, вызванные BoHV-1, происходят через несколько месяцев после вспышки инфекции в стаде. Телята, инфицированные в поздние сроки стельности, рождаются мёртвыми или погибают в первые дни жизни с признаками септицемии.

Персистентная инфекция при ИРТ/ИПВ развивается в результате острой инфекции у телят или взрослых животных, вследствие чего все инфицированные животные становятся персистентно инфицированными, у них наблюдается иммунный ответ, животные могут оставаться клинически здоровыми. При этом BoHV-1 переходит в латентное состояние в сенсорных ганглиях. Вирус не размножается в период латенции, однако в результате стресса или лечения глюкокортикоидами не исключена реактивация вируса. Следует отметить, что после длительного периода латенции уровень АТ может значительно снизиться и животные будут серонегативными. Таким образом, отсутствие специфических АТ при ИРТ/ИПВ не всегда свидетельствует об отсутствии вирусоносительства, и животные, персистентно инфицированные BoHV-1, периодически выделяют вирус во внешнюю среду с длительными периодами латенции [9].

Патологоанатомические изменения. Летальный исход при ИРТ/ИПВ наблюдается только при очень тяжёлом течении, что отмечается очень редко или при осложнении секундарной инфекцией. Первично ИРТ/ИПВ протекает бессимптомно, иногда на слизистых оболочках встречаются белые некротические очаги, содержащие лейкоциты, фибрин и некротизированные клетки эпителия. При гистологическом исследовании внутриклеточные тельца-включения.

При респираторной форме ИРТ/ИПВ такие изменения могут иметь место на слизистой оболочке носовой полости и носовых пазух, глотки, гортани и трахеи. Также наблюдаются петехиальные и экхимотические кровоизлияния, гнойно-слизистые выделения. Глоточные и лёгочные лимфоузлы могут быть увеличены.

Генитальная форма ИРТ/ИПВ нелетальна.

У плодов и новорождённых телят при генерализованной форме отмечают наличие эрозий и язв на слизистой носа, пищевода и желудка, кроме того, некротические очаги нередки в печени, почках, селезёнке и лимфоузлах. У абортированных плодов отмечают множественные некротические поражения во всех органах и тканях, особенно обширные в печени.

При гибели плода *in utero* может наблюдаться аутолиз, ткани становятся рыхлыми, коричневатого цвета, в полостях тела присутствует жидкость, отсутствуют какие-либо характерные изменения. Однако при микроскопическом исследовании можно увидеть очаги некроза в печени, почках, надпочечниках и желудке.

Иммунитет. Иммунитет при ИРТ/ИПВ включает в себя комплекс взаимодействий гуморальных и клеточных механизмов. Немаловажную роль на ранних стадиях инфицирования играет местный клеточный иммунитет.

Наличие вируснейтрализующих АТ в сыворотке крови не считается показателем резистентности животного или болезни. Оно говорит о более раннем инфицировании или вакцинации животного, а у телят до 6-месячного возраста — о наличии колостральных АТ.

Серопозитивные животные только частично защищены от болезни. Для поддержания достаточного уровня АТ в крови необходима периодическая стимуляция: внешняя (вакцинация) или внутренняя (реактивация латентного вируса). Такие иммунные животные могут суперинфицироваться BoHV-1, но у них редко возникают клинические проявления и аборты.

Колостральный иммунитет, полученный при выпойке молозива в 1-е сутки жизни новорождённых телят, длится 1–6 мес. в зависимости от уровня АТ в молозиве, количества полученного молозива и от активности всасывания АТ в кишечнике телёнка. Колостральные АТ могут не защитить телёнка в случае заражения большой дозой вируса, вместе с тем могут препятствовать успешной вакцинации. Всем телятам, вакцинированным до 6-месячного возраста, необходима ревакцинация.

Диагностика. Предварительный диагноз на ИРТ/ИПВ ставится на основании клинических, патологоанатомических и эпизоотологических данных. Для постановки окончательного диагноза необходимо подтверждение лабораторными методами, регламентированными стандартами OIE [19], включающими в себя выявление BoHV-1 или его компонентов, а также АТ к нему. Кроме того, из-за возможности развития латентной инфекции для подтверждения диагноза может быть достаточно обнаружения вирусоспецифических АТ.

Носовые смывы берут у 5–10 больных животных, когда серозные истечения ещё не стали слизисто-гнойными. При генитальной форме ИРТ/ИПВ используются смывы со слизистой влагалища или препуция. Посмертно отбирают образцы слизистой оболочки респираторного тракта, лёгочные и бронхиальные лимфоузлы. В случае аборта исследуют печень, лёгкие, селезёнку, почки плода и котиледоны плаценты. Выделение вируса из патологического материала проводят в культуре клеток почки, лёгких, тестикул КРС или любой другой чувствительной культуре. Идентификацию вируса осуществляют по наличию специфического ЦПД в культуре клеток и подтверждают в РН с моноспецифической антисывороткой или МАТ. Также используют МФА, ИФА, ПЦР и ПЦР-РВ.

Выделение вируса от одного больного животного не позволяет поставить окончательный диагноз на ИРТ/ИПВ, необходимо исследование группы животных с одновременным подтверждением серологическими методами. Наиболее широко для этого используют методы РН и ИФА. При положительном результате должна наблюдаться сероконверсия от негативного к положительному результату или 4-кратный и более прирост титра вирусоспецифических АТ при изучении парных проб сывороток крови, полученных с интервалом 3–4 нед. В ИФА исследуют не только сыворотку или плазму крови, а также молозиво и молоко.

Специфическая профилактика и меры борьбы. Для ликвидации ИРТ/ИПВ в ряде стран разработаны Национальные программы по искоренению болезни, однако в большинстве стран меры борьбы основаны на вакцинации, проведении санитарно-гигиенических

мероприятий и удалении из стада инфицированных животных. Вакцинация предотвращает появление клинических признаков, снижает уровень абортов, сокращает выделение вируса во внешнюю среду, но не предохраняет от инфицирования.

Во всём мире широко применяют живые и инактивированные моно- и ассоциированные вакцины против ИРТ/ИПВ. Также разработаны маркированные вакцины, которые в сочетании с соответствующими диагностическими подходами позволяют дифференцировать инфицированных животных от вакцинированных (стратегия DIVA — differentiation of infected from vaccinated animals). Благодаря стратегии DIVA ИРТ/ИПВ считается полностью ликвидированным в Австрии, Дании, Финляндии, Швеции, Швейцарии и Норвегии. В настоящее время такие программы успешно реализуются в Германии и Италии.

На рынке представлено большое разнообразие живых вакцин против ИРТ/ИПВ для интраназального и внутримышечного введения. Преимущество интраназальной вакцинации состоит в том, что при этом усиливаются синтез IgA и локальное образование ИФН. Однако использование живых вакцин ведёт к персистенции и экскреции аттенуированного штамма вируса, они небезопасны и могут вызывать побочные эффекты: внутриутробную инфекцию, иммуносупрессию, респираторную патологию.

Применение инактивированных вакцин против инфекционного ринотрахеита показывает их безопасность и эффективность в отношении зашиты плодов от внутриутробной инфекции, а следовательно, от абортов и появления латентных вирусоносителей [14].

В России для профилактики ИРТ/ИПВ применяют инактивированную комбинированную вакцину «КОМБОВАК» против инфекционного ринотрахеита, парагриппа 3, вирусной диареи, респираторно-синцитиальной, рота- и коронавирусной болезней телят (НПО «НАРВАК») и её модификации, живую вакцину «ТК-А» (ВИЭВ), сухую ассоциированную вакцину «ТРИВАК» (ВИЭВ) для профилактики инфекционного ринотрахеита, парагриппа 3 и вирусной диареи КРС, вакцину, ассоциированную против инфекционного ринотрахеита и парагриппа 3 КРС, инактивированную эмульсионную (ВНИИЗЖ) и др.

Литература

1. *Закутский Н.И., Жестерев В.И.* Оценка иммуногенности различных форм вакцины инфекционного ринотрахеита // Вопр. вет. вирусол., микробиол. и эпизоотол. — 1992. — Т. 1. — С. 142–143.
2. *Мищенко В.А., Костыркин Ю.А., Яременко Н.А. и др.* Вакцинация новорождённых телят против ИРТ и ПГ-3 КРС // Ветеринария. — 2003. — № 7. — С. 19–22.
3. *Сергеев В.А.* Вирусные вакцины. — Киев: Урожай, 1993. — 368 с.
4. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В. и др.* Вирусные болезни животных. — М.: ВНИТИБП, 1998. — 928 с.
5. *Юров К.П., Шуляк А.Ф., Петрова О.Г. и др.* Распространение инфекционного ринотрахеита и вирусной диареи — болезни слизистых оболочек крупного рогатого скота в различных регионах России // В сб.: Тр. ВИЭВ. — 2003. — Т. 73. — С. 22–25.
6. *Cascio K.E., Belknap E.B., Schultheiss P.C. et al.* Encephalitis induced by bovine herpesvirus 5 and protection by prior vaccination or infection with bovine herpesvirus 1 // J. Vet. Diagn. Invest. — 1999. — V. 11. — P. 134–139.
7. *Cravens R.L., Ellsworth D.A., Sorenson C.D. et al.* Efficacy of a temperature-sensitive modified-live bovine herpesvirus-1 vaccine against abortion and stillbirth in pregnant heifers // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 1996. — V. 208. — P. 2031–2034.
8. *Deptula W.* Cell-mediated and humoral immunity in bulls infected with IBR/IPV virus (BHV1) // Arch. Vet. Pol. — 1994. — V. 34. — P. 13–23.
9. *Deregt D., Loewen K.G.* Bovine viral diarrhea virus: biotypes and disease // Can. Vet. J. — 1995. — V. 36. — P. 371–378.
10. *Kahrs R.F.* Viral diseases of cattle. — 2nd ed. — Ames: Iowa State University Press, 2001. — 324 p.
11. *Lemaire M., Meyer G., Baranowski E. et al.* Production of bovine herpesvirus type 1-seronegative latent carriers by administration of live-attenuated vaccine in passively immunized calves // J. Clin. Microbiol. — 2000. — V. 38. — P. 4233–4238.
12. *McKercher D.G.* Studies of the etiologic agents of infectious bovine rhinotracheitis and blaschenausschlag (coital vesicular exanthema) // Amer. J. Vet. Res. — 1963. — V. 24. — P. 501–509.
13. *Murphy F.A., Gibbs E.P.J., Horzinek M.C. et al.* Infectious bovine rhinotracheitis (caused by bovine herpes virus-1) // In: Veterinary Virology / Eds. F.A. Murphy, E.P.J. Gibbs, M.C. Horzinek, M.J. Studdert. —

3rd ed. — San Diego: Academic Press, 1999. — P. 309–311.
14. *Pospisil Z., Krejci J., Machatkova M.* The efficacy of an inactivated IBR vaccine in the prevention of intrauterine infection and its use in a disease-control programme // Zentralbl. Veterinarmed. B. — 1996. — V. 43. — P. 15–21.
15. *Scott N.A., Whalley J.M., Mattick J.S. et al.* Identification of major antigenic proteins of bovine herpesvirus 1 and their correlation with virus neutralizing activity // Vet. Microbiol. — 1988. — V. 16. — P. 109–121.
16. *Straub O.C.* Infectious bovine rhinotracheitis virus // In: Infectious Diseases of Ruminants / Eds. K. Dinter, B. Morein. — Amsterdam: Elsevier Scientific Publishers, 1990. — P. 71–108.
17. *Van Engelenburg F.A.C., Van Schie F.W., Rijsewijk F.A.M.* Excretion of bovine herpesvirus 1 in semen is detected much longer by PCR than by virus isolation // J. Clin. Microbiol. — 1995. — V. 33. — P. 308–312.
18. *Winkler M.T.C., Doster A., Jones C.* Persistence and reactivation of bovine herpesvirus 1 in the tonsils of latently infected calves // J. Virol. — 2000. — V. 74. — P. 5337–5346.
19. *World* Organization of Animal Health (OIE). Infectious bovine rhinotracheitis/infectious pustular vulvovaginitis. Manual of standards for diagnostic test and vaccines. — 2008. — V. 2. — P. 698–711.

2.4.1.2.8. Коронавирусная инфекция крупного рогатого скота (см. пар. 1.2.2.2.2) (*Верховский О.А., Алипер Т.И., Верховская А.Е.*)

Коронавирусная инфекция КРС — острое контагиозное заболевание новорождённых телят, характеризующееся поражением ЖКТ и органов дыхания. Болезнь распространена повсеместно. Заболевание изучено мало.

Этиология. РНК-содержащий коронавирус КРС впервые выделен в 1971 г. [10] и назван вирусом диареи телят Небраски [5]. Вирус относится к сем. *Coronaviridae* роду *Betacoronavirus*. Сравнительное изучение 4 главных структурных белков (gp190, gp140, gp52 и gp26) штамма ОС-43 человека и штамма Mebus КРС показало их идентичность. Уровень гомологии их РНК составляет более 96%. Наличие общих антигенных детерминант установлено в РН, РСК и РТГА и подтверждено обнаружением сероконверсии у людей с коронавирусной инфекцией [1, 2, 11, 12].

В зависимости от системы органов, поражённых вирусом, изоляты коронавируса КРС дифференцируют на кишечный и респираторный коронавирусы. При этом установлено, что кишечные и респираторные изоляты коронавируса КРС принадлежат к одному серотипу независимо от источника выделения [6, 7, 9, 14].

Изоляты коронавируса КРС вызывают агглютинацию и адсорбцию эритроцитов цыплят, хомяка, мыши и крысы. Большинство коронавирусов антигенно родственны [2, 6].

Эпизоотологические данные. Болезнь распространена повсеместно, восприимчивы коровы и буйволы. Инфицированные животные являются резервуаром и постоянным источником инфекции, выделяя возбудителя с фекалиями и носовыми истечениями. Вирус передаётся алиментарным путём [8].

Клинические признаки. Коронавирус КРС вызывает диарею новорождённых телят, а также поражает органы дыхания. Телята чаще болеют с 8–10-х по 15–21-е сутки после рождения. Коронавирус КРС инфицирует эпителиальные клетки дистального отдела тонкого и толстого кишечника, а также слизистой оболочки носовой полости, трахеи и лёгких. После инкубационного периода, длящегося 2–3 сут, у телят развивается острая диарея, температура нормальная или незначительно повышена, мезентериальные лимфоузлы увеличены. Диарея развивается в результате атрофии ворсинок слизистой оболочки тонкого и толстого кишечника с последующим нарушением функции всасывания. Диарея продолжается 5–6 сут, без лечения больные телята погибают от обезвоживания. Гибели телёнка предшествуют слабость, сонливость, депрессия, анорексия, сильная дегидратация и гиповолемический шок. Коронавирус КРС может вызывать развитие латентной инфекции, при которой клинически здоровые животные являются носителями вируса и выделяют его во внешнюю среду. Влияния на развивающийся плод вирус не оказывает, абортогенным действием не обладает [1, 3, 4, 8, 13].

Патологоанатомические изменения при коронавирусной инфекции КРС неспецифичны и не имеют большого диагностического значения. У погибших телят обнаруживают признаки обезвоживания и истощения, тонкий кишечник увеличен вследствие скопления жидкости, тол-

стый кишечник содержит слизистые фекальные массы.

Гистологическое исследование показывает укорочение и атрофию ворсинок тонкого и толстого кишечника, некроз эпителия носовой полости и трахеи [8].

Иммунитет. Природа иммунного ответа при коронавирусной инфекции КРС и его роль в защите животных недостаточно изучена. Известно, что гуморальные АТ не предотвращают инфицирования организма коронавирусом КРС, однако колостральные АТ могут обеспечить частичную защиту новорождённых телят в течение нескольких суток.

Диагностика. Клинически диарею, вызванную коронавирусом КРС, невозможно дифференцировать от диареи, вызванной другими этиологическими агентами. Для этого необходимо подтверждение лабораторными методами. Вирус в фекалиях или содержимом кишечника выявляют методом ЭМ, МФА, ИФА и ОТ-ПЦР. Наличие АТ к коронавирусу КРС определяют в РН, РТГА и ИФА.

Специфическая профилактика и меры борьбы. Для специфической профилактики коронавирусной инфекции КРС используют оральную вакцинацию живой вакциной, содержащей аттенуированные штаммы рота- и коронавирусов. Более широкое применение получили различные инактивированные вакцины, предназначенные для вакцинации коров и создания пассивного колострального иммунитета против основных возбудителей диареи новорождённых телят, включая рота-, коронавирусы, колибактерии и др.

Литература

1. *Гаффаров Х.З., Иванов А.В., Непоклонов Е.А. и др.* Моно- и смешанные инфекционные диареи новорождённых телят и поросят. — Казань: ФЭН, 2002. — 592 с.
2. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В. и др.* Вирусные болезни животных. — М.: ВНИиТИБП, 1998. — 928 с.
3. *Шегидевич Э.А., Гоголев М.М., Жидков С.А. и др.* Природа, этиологическая структура, патогенез, диагностика массовых желудочно-кишечных заболеваний новорождённых телят и меры борьбы с ними // В сб.: Труды ВИЭВ. — 2003. — Т. 73. — С. 15–22.
4. *Benefield D.A., Saif L.J.* Cell culture propagation of a coronavirus isolated from cows with winter dysentery // J. Clinical Microbiol. — 1990. — V. 28. — P. 1454–1457.
5. *Espinasse J., Savey M., Viso M.* Winter dysentery of adult cattle. In Infectious Diseases of Ruminants / Eds. Z. Dinter, B. Morein. — Amsterdam: Elsevier Scientific Publishers, 1990. — P. 301–307.
6. *Hasoksuz M., Lathrop S.L., Gadfield K.L. et al.* Saif. Isolation of bovine respiratory coronaviruses from feedlot cattle and comparision of their biological and antigenic properties with bovine enteric coronaviruses // Amer. J. Vet. Re. — 1999. — V. 60. — P. 1227–1233.
7. *Heckert R.A., Saif L.J., Hoblet K.H. et al.* A longitudinal study of bovine coronavirus enteric and respiratory infections in two dairy herds in Ohio // Vet. Microbiol. — 1990. — V. 22. — P. 187–201.
8. *Kahrs R.F.* Viral diseases of cattle. — 2-nd ed. — Ames: Iowa State University Press, 2001. — P. 324.
9. *Lin X., O'Reilly K.L., Storz J.* Infection of polarized epithelial cells with enteric and respiratory tract bovine coronaviruses and release of viral progeny // Amer. J. Vet. Res. — 1997. — V. 58. — P. 1120–1124.
10. *Mebus C.A., Stair E.L., Rhodes M.B. et al.* Neonatal calf diarrhea: propagation, attenuation, and characteristics of a coronavirus-like agent // Amer. J. Vet. Res. — 1973. — V. 34. — P. 145–150.
11. *Mebus C.A., Newman L.E., Stair E.L.* Scanning electron, light, and immunofluorescent microscopy of intestine of a gnotobiotic calf infected with calf diarrheal coronavirus // Amer. J. Vet. Res. — 1975. — V. 36. — P. 1719–1725.
12. *Pensaert M.B., Callebaut P.* Bovine coronavirus infection. In Infectious Diseases of Livestock With Special Reference to Southern Africa / Eds. J.A.W. Coetzer, G.R. Thomson, R.C. Tustin. — Capetown: Oxford University Press, 1994. — P. 878–883.
13. *Smith D.R., Fedorka-Gray P.J., Mohan R. et al.* Epidemiologic herd-level agents and risk factors for winter dysentery in dairy cattle // Amer. J. Vet. Res. — 1998. — V. 59. — P. 994–1001.
14. *Storz J., Doughri A.M., Hajer I.* Coronaviral morphogenesis and ultrastructural changes in intestinal infections of calves // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 1978. — V. 173. — P. 633–635.

2.4.1.2.9. Парагрипп 3 крупного рогатого скота (см. пар. 1.2.2.1.2)

(*Верховский О.А., Алипер Т.И., Непоклонова И.В., Верховская А.Е.*)

Парагрипп 3 КРС (ПГ 3 КРС), или транспортная лихорадка КРС, — острая контагиозная вирусная болезнь, характеризующаяся пора-

жением органов дыхания. В настоящее время болезнь распространена повсеместно.

Этиология. Впервые болезнь описали в США в 1932 г., определив пастереллы в качестве этиологического агента, а в 1959 г. от больных телят Рейзенгер и Хедделсон выделили и описали вирус ПГ 3 КРС (bovine parainfluenza type 3 virus) [5, 11]. Вирус ПГ 3 КРС относится к сем. *Paramyxoviridae* роду *Respirovirus.* Вирус быстро разрушается под действием высокой температуры, УФ-излучения, жирорастворителей (хлороформа, эфира), формалина, β-пропиолактона, низких значений pH [3].

Вирус ПГ 3 КРС имеет два типа антигена: рибонуклеопротеидный (S-АГ) и поверхностный (V-АГ). Антигенной вариабельности штаммов вируса ПГ 3 КРС не установлено. В разных странах все штаммы, выделенные от телят и взрослых животных, по антигеной структуре идентичны и соответствуют прототипному штамму SF-4, выделенному в США. Вирусы ПГ 3 КРС и человека антигенно сходны между собой. ПГ 3 КРС отличается от вируса парагриппа 3 человека по белку HN, однако белок F ПГ 3 КРС имеет 80% гомологии с аналогичным белком вируса парагриппа 3 человека [8, 13, 17].

Эритроциты многих видов животных адсорбируются на клетках, инфицированных вирусом ПГ 3 КРС (гемадсорбция), а вирусная суспензия агглютинирует эритроциты морской свинки, кролика, свиньи, обезьяны, коровы и других видов животных и не агглютинирует эритроциты лошади [3, 9, 16].

Эпизоотологические данные. Источником инфекции преимущественно являются больные телята. Передача возбудителя происходит воздушно-капельным путём, а также, возможно, пероральным и половым, так как вирус был выделен из молока, фекалий и вагинальных истечений [1].

К вирусу чувствителен КРС, болеют телята в возрасте до года, заболеваемость может достигать 90–100%. К вирусу также восприимчивы буйволы, лошади, овцы, козы, верблюды, собаки, крысы. Ввиду широкого распространения вируса ПГ 3 КРС среди овец рекомендуется их регулярная вакцинация живой вакциной [3].

Клинические признаки. Вирус ПГ 3 КРС редко самостоятельно вызывает заболевание. Вызывая местный иммуносупрессивный эффект, ПГ 3 КРС часто осложняется другими патогенными вирусами и бактериями и, таким образом, является важным этиологическим агентом энзоотической пневмонии телят [7].

Изучение клинической картины, этиологически связанной с вирусом ПГ 3 КРС, проводили на телятах-гнотобиотах. При этом инкубационный период составил 24–30 ч после инфицирования. У телят на 3–5-е сутки отмечались повышение температуры до 41,5 °С и серозные истечения из носа. У больных животных наблюдались угнетение, одышка, кашель, обильные серозно-слизистые, а затем гнойные истечения из глаз и носа, учащенное и поверхностное дыхание, лёгочные хрипы [5, 10].

При неосложнённой инфекции выздоровление происходит через 2–3 нед. Если же болезнь осложняется стрессами, другими вирусными агентами или секундарной микрофлорой, в первую очередь пастереллами, у животных развивается тяжёлая бронхопневмония, плеврит, энтерит, болезнь часто заканчивается летальным исходом.

У стельных коров инфекция может привести к внутриутробному заражению плода, абортам или рождению нежизнеспособных телят [13, 14]. Однако исследования показали, что абортогенное действие вируса ПГ 3 КРС не имеет существенного значения [4].

Большинство экспериментально инфицированных животных перестают выделять вирус с носовыми истечениями через 8–10 сут после заражения [10]. Тем не менее полное прекращение выделения вируса не свидетельствует об окончании инфекционного процесса. У естественно инфицированных животных вирус выделяется в течение нескольких месяцев [12]. Частота вспышек ПГ 3 КРС указывает на возможную персистенцию вируса, отсутствие длительного иммунитета, постоянную реинфекцию и роль неспецифических хозяев вируса ПГ 3 КРС, служащих резервуаром и дополнительным источником возбудителя. Кроме того, установлено, что вирус ПГ 3 КРС размножается в альвеолярных макрофагах, не разрушая их,

но при низких температурах происходит высвобождение вируса и реинфицирование животных [16].

Патологоанатомические изменения наблюдаются преимущественно в органах дыхания. При вскрытии животных после экспериментального заражения вирусом ПГ 3 КРС обнаружены следующие изменения: гиперемия слизистой оболочки органов респираторного тракта, уплотнение вентральных долей лёгких, увеличение бронхиальных и заглоточных лимфоузлов.

При гистологическом исследовании видны многочисленные внутриклеточные и цитоплазматические включения, а также клеточная и экссудативная инфильтрация органов и тканей респираторного тракта. Кроме того, могут быть дегенеративные и пролиферативные изменения в эпителии альвеол и бронхиол, инфильтрация мононуклеарными и полиморфно-ядерными лейкоцитами, образование многоядерных гигантских клеток, а также внутриядерных и цитоплазматических телец-включений.

При ЭМ вирусные частицы находят в местах поражения трахеи и бронхиол — таким образом вирус, разрушая эпителий дыхательных органов, создаёт благоприятные условия для размножения патогенной микрофлоры.

Иммунитет. Сывороточные и секреторные АТ не защищают организм восприимчивых животных от инфицирования, но значительно снижают тяжесть течения болезни. Высокий уровень сывороточных АТ после переболевания или вакцинации предупреждает трансплацентарную передачу вируса плоду, предотвращая аборты и инфицирование плода. Интраназальная вакцинация вызывает образование секреторных АТ в слизистой оболочке респираторного тракта и при их достаточно высоком уровне может обеспечить защиту от заражения вирусом ПГ 3 КРС [10]. Колостральный иммунитет у новорождённых телят может сохраняться от 10 нед. до 8 мес.

Диагностика. На основании клинических, патологоанатомических и эпизоотологических данных можно поставить только предварительный диагноз, для подтверждения диагноза на ПГ 3 КРС необходимо проведение лабораторных исследований. Лабораторная диагностика включает в себя: обнаружение антигена вируса ПГ 3 КРС с помощью МФА или вгРНК — с помощью ОТ-ПЦР; выделение вируса в культуре клеток с последующей его идентификацией в МФА, РН или ОТ-ПЦР; обнаружение вирусоспецифических АТ в сыворотке крови больных и переболевших животных.

Серологическая диагностика основана на обнаружении специфических АТ в сыворотке крови больных и переболевших животных в РТГА, реже — в РН или ИФА. Для подтверждения диагноза необходим 4-кратный и более прирост титра АТ в парных пробах сыворотки крови больных или переболевших животных.

Обнаружение возбудителя в тканях, органах и торакальной жидкости или АТ к нему в сыворотке крови плода или мертворождённого телёнка указывает на пренатальное инфицирование вирусом ПГ 3 КРС [9].

Специфическая профилактика и меры борьбы. Для специфической профилактики применяют живые аттенуированные и инактивированные вакцины, часто в комбинации с вирусом ИРТ/ИПВ, РСВ, вирусом диареи, пастереллами и другими патологическими агентами, поражающими респираторные органы.

Повсеместное распространение, отсутствие специфических клинических признаков, разнообразие неспецифических хозяев — резервуаров инфекции затрудняют борьбу с данным заболеванием. Вакцинация остаётся основным способом борьбы с данным заболеванием. Одной из успешных схем вакцинации является интраназальная вакцинация телят в первые дни жизни с последующей бустерной иммунизацией парентеральными вакцинами [6, 7].

Литература

1. *Мищенко В.А., Костыркин Ю.А., Яременко Н.А. и др.* Вакцинация новорождённых телят против ИРТ и ПГ-3 КРС // Ветеринария. — 2003. — № 7. — С. 19–22.
2. *Сергеев В.А.* Вирусные вакцины. — Киев: Урожай, 1993. — 368 с.
3. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В. и др.* Вирусные болезни животных. — М.: ВНИиТИБП, 1998. — 928 с.

4. *Anderson M.J., Blanchard P.C., Barr B.C. et al.* A survey of causes of bovine abortion in the San Joaquin Valley of California // J. Vet. Diagn. Invest. — 1990. — V. 2. — P. 283–287.
5. *Bryson D.G.* Parainfluenza-3 virus in cattle // In: Infectious diseases of ruminants / Eds. Z. Dinter, B. Morein. — Amsterdam: Elsevier Scientific Publishers, 1990. — P. 319–333.
6. *Bryson D.G., Adair B.M., McNulty M.S. et al.* Studies on the efficacy of intranasal vaccination for the protection of experimentally induced parainfluenza type-3 virus pneumonia in calves // Vet. Rec. — 1999. — V. 145. — P. 33–39.
7. *Ellis J.A.* Bovine parainfluenza-3 virus // Vet. Clin. North. Am. Food. Anim. Pract. — 2010. — V. 26. — № 3. — P. 575–593.
8. *Frank G.H.* Parainfluenza type-3 // In: Veterinary Diagnostic Virology: A Practitioners Guide / Eds. A.E. Castro, W.P. Heuschele. — St. Louis: Mosby Yearbook, 1992. — P. 114–116.
9. *Kahrs R.F.* Viral diseases of cattle. — 2nd ed. — Ames: Iowa State University Press, 2001. — P. 324.
10. *Marshall R.G., Frank G.H.* Clinical and immunological response of calves with colostrally acquired maternal antibody against parainfluenza-3 virus to homologous viral infection // Amer. J. Vet. Res. — 1975. — V. 36. — P. 1085–1089.
11. *Reisinger R.C., Heddleston K.I., Manthei C.A.* A mixovirus (SF-4) associated with shipping fever of cattle // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 1959. — V. 28. — P. 45–49.
12. *Stott E.J., Thomas L.H., Collins A.P. et al.* A survey of virus infections in the respiratory tract of cattle and their association with disease // J. Hyg. (Camb.) — 1980. — V. 85. — P. 257–270.
13. *Swift B.L.* Bovine parainfluenza-3 virus experimental fetal disease // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 1973. — V. 163. — P. 861–862.
14. *Swift B.L., Trueblood M.S.* Failure to induce fetal infection by inoculation of pregnant immune heifers with bovine parainfluenza-3 virus // J. Infect. Dis. — 1973. — V. 127. — P. 713–717.
15. *Swift B.L., Kennedy P.C.* Experimentally induced infection of in utero fetuses with bovine parainfluenza-3 virus // Amer. J. Vet. Res. — 1972. — V. 33. — P. 57–63.
16. *Tsai K.S.* Replication of parainfluenza type-3 virus in alveolar macrophages: evidence of in vivo infection and of in vitro temperature sensitivity in virus maturation // Infect. Immunol. — 1977. — V. 18. — P. 780–791.
17. *Van Vuuren M.* Parainfluenza infection // In: Infectious diseases of livestock with special reference to Southern Africa / Eds. J.A.W. Coetzer, G.R. Thomson, R.C. Tustin. — Capetown: Oxford University Press, 1994. — P. 766–768.

2.4.1.2.10. Вирусная диарея крупного рогатого скота (см. пар. 1.2.2.5.14)

(*Алипер Т.И., Верховская А.Е., Верховский О.А., Непоклонова И.В.*)

Вирусная диарея КРС (ВДКРС) — контагиозное вирусное заболевание КРС, характеризующееся поражением ЖКТ и респираторного тракта, нарушением функции воспроизводства. Болезнь распространена повсеместно. ВДКРС представляет серьёзную проблему для животноводства во многих странах мира, поэтому методы диагностики и специфической профилактики данного заболевания определены стандартами OIE.

Этиология. ВДКРС (BVDV — bovine viral diarrhea virus) впервые был выделен в США от телят с признаками острой диареи и изъязвлениями на слизистой оболочке пищеварительного тракта [12].

Вирус ВДКРС относится к роду *Pestivirus* сем. *Flaviviridae*. Различные штаммы отличаются по вирулентности, тропизму и ЦПД, но идентичны в антигенном отношении. Гликопротеин (53–58 кДа) является основным белком, вызывающим синтез вируснейтрализующих АТ [2].

Различают два генотипа (1-й и 2 й) и два биотипа вируса ВДКРС: цитопатогенный и нецитопатогенный, взаимодействие которых в организме восприимчивых животных определяет форму течения инфекционного процесса. Оба генотипа вируса имеют несущественные генетические и иммунологические отличия. Генетический анализ различных изолятов вируса ВДКРС выявил тенденцию субтипов и штаммов к мутациям и рекомбинациям, в результате которых происходят внезапные изменения биологических и антигенных свойств [1, 6, 7]. Биотипы вируса классифицируются по их способности вызывать цитопатический эффект в культуре клеток, а не по патогенности для животных. Серологически оба биотипа вируса идентичны. Однако на молекулярном уровне было обнаружено, что в инфицированных клетках цитопатогенный вирус продуцирует один дополнительный белок, не выявляющийся в клетках, инфицированных нецитопатогенным вирусом.

Данный белок считается маркером цитопатогенного вируса ВДКРС и обозначен как p80, последний — частью крупного неструктурного белка p125, который представлен в клетках, инфицированных любым биотипом вируса. Известно, что и p80, и p125 — вирусные протеазы. Есть предположение, что p80 в отличие от p125 разрезает и разрушает структурные белки клетки-мишени. Способность вызывать разрушение клеток в культуре служит ценным лабораторным маркером цитопатогенного биотипа вируса ВДКРС. Нецитопатогенный биотип вируса более широко распространен в природе и идентифицируется генетическими или непрямыми иммунологическими методами. Очевидно, возникновение цитопатогенного биотипа является результатом генетических изменений в нецитопатогенном биотипе. Это подтверждается тем, что цитопатогенные штаммы вируса ВДКРС выделяют только в ассоциации с нецитопатогенными [6, 8]. Кроме того, в организме персистентно инфицированных животных нецитопатогенные штаммы вируса могут превращаться в цитопатогенные путём включения клеточных последовательностей в геном вируса в результате рекомбинации [2].

Эпизоотологические данные. В естественных условиях к вирусу ВДКРС восприимчивы коровы, буйволы, олени, косули. Вирус ВДКРС также был выделен от человека, овец, свиней. КРС болеет независимо от возраста и пола, чаще болезнь проявляется у телят от 4 мес. до 2 лет. Больные и персистентно инфицированные животные — основной источник возбудителя. Наличие персистентно инфицированных животных поддерживает вирус в стаде, при этом серопозитивность животных составляет 85–100%. Дикие животные также могут быть источником и резервуаром вируса [2, 9].

Вирус передаётся алиментарным, контактным, воздушно-капельным, половым путями, а также трансплацентарно. Вирус выделяется со спермой персистентно инфицированных и клинически больных быков, хорошо сохраняется при замораживании и передаётся при осеменении [9].

Клинические признаки. Различают несколько форм течения болезни: острую, или собственно вирусную, диарею, врождённую, или внутриутробную, инфекцию, персистентную инфекцию и болезнь слизистых [15].

Острая форма ВДКРС является результатом первичного инфицирования восприимчивых животных как цитопатогенными, так и нецитопатогенными штаммами возбудителя и характеризуется выраженным поражением ЖКТ, респираторных органов, абортами. У быков снижается воспроизводительная функция, вирус периодически выделяется с семенем. У коров развивается бесплодие из-за нарушения функций яичников и секреции гормонов гонадотропина и прогестерона. Острое течение болезни характеризуется коротким периодом виремии, лихорадкой, временной лейкопенией и тромбоцитопенией. В тяжёлых случаях у животных наблюдаются пневмония, диарея и внезапная смерть, часто с геморрагическим синдромом. Как правило, отмечается высокий уровень заболеваемости и незначительный уровень летальности. У животных с острой формой инфекции выявляется высокий уровень сывороточных АТ.

Клинически выраженное заболевание наблюдают преимущественно у животных в возрасте 4–24 мес., что связано не с природной возрастной чувствительностью, а с присутствием колостральных АТ у животных более раннего возраста. У животных старше 2 лет болезнь протекает, как правило, субклинически и часто остаётся незамеченной. Вследствие иммуносупрессивного действия вируса у инфицированных животных нередко происходит осложнение болезни секундарными инфекциями.

Одним из тяжёлых проявлений острого течения болезни, иногда выделяемым в отдельную форму, является развитие тромбоцитопении и геморрагической болезни с высоким уровнем смертности. При геморрагическом синдроме наблюдаются геморрагии на слизистых оболочках, кровавый понос и сильная кровоточивость при повреждении кожного покрова. От таких животных был выделен только нецитопатогенный вирус ВДКРС. Экспериментальное заражение телят нецитопатогенным вирусом приводило к развитию тяжёлой тромбоцитопении (менее 5000 клеток/мкл), геморрагиям, и в ряде слу-

чаев — гибели. У телят с титром вируснейтрализующих АТ в сыворотке крови 1:32 и выше тромбоцитопения практически не развивалась. У телят с признаками тромбоцитопении, инфицированных вирулентным нецитопатогенным вирусом, титры сывороточных АТ были значительно выше, чем у телят, инфицированных авирулентным нецитопатогенным вирусом. Также была отмечена ассоциация этого вирулентного вируса с лейкоцитами и тромбоцитами. При этом большинство мегакариоцитов в костном мозге не были инфицированы вирусом, и наблюдалась значительная гиперплазия этих клеток. Эти данные позволили сделать предположение, что тромбоцитопения является результатом прямого разрушающего действия вируса на тромбоциты, а не снижения их продукции в костном мозге [5, 8].

Наиболее неблагоприятный исход острого течения ВДКРС связан с трансплацентарным инфицированием потомства, результат которого зависит от стадии стельности, биотипа возбудителя и может проявиться абортами, мертворождаемостью, врождёнными аномалиями и внутриутробной инфекцией, приводящей к рождению персистентно инфицированных телят. Инфицирование на ранней стадии стельности часто приводит к гибели, рассасыванию или мумификации плодов. Мертворождение и тератогенные эффекты могут быть связаны с активным иммунным ответом плода на вирус в поздние сроки стельности. Отелившиеся коровы имеют высокий уровень вирусоспецифических АТ, что подтверждает внутриутробную инфекцию [2, 15].

Инфицирование в первую треть стельности, как правило, ведёт к абортам. Другой возможный исход внутриутробной инфекции — гибель плода с последующей резорбцией жидкостей плода, приводящей к его мумификации. У абортированных плодов часто наблюдаются подкожные отёки, наличие большого количества плевральной и перитонеальной жидкости. Признаками внутриутробной инфекции у новорождённых телят может быть задержка роста и развития, нарушения развития ЦНС, например церебральная гипоплазия и нарушение миелинизации нервных волокон, дефекты глаз, такие как катаракта и атрофия сетчатки. Иногда дефекты скелета, часто суставов.

Экспериментально доказано, что нецитопатогенные штаммы вируса ВДКРС гораздо чаще вызывают аборты, чем цитопатогенные [11]. Заражение нецитопатогенным биотипом вируса на 80–125-е сутки стельности может привести к рождению персистентно инфицированных телят [2, 7, 11]. Незрелая иммунная система плода ещё не может определить персистирующий вирус как чужеродный, в результате чего животное остаётся иммунотолерантным и серонегативным. Такие телята выделяют вирус в течение всей жизни и поэтому служат основным источником распространения вируса в стаде [9, 11]. Персистентно инфицированные животные, имеющие АТ к вирусу ВДКРС, за исключением телят, получивших колостральные АТ, вероятно, приобретают их вследствие инфицирования другим биотипом либо генотипом вируса естественным путём или в результате вакцинации [6]. И хотя цитопатогенный вирус также обладает способностью проникать через плаценту и инфицировать плод, он не вызывает персистентной инфекции, а обусловливает деструктивные изменения в органогенезе плода, замедление в росте, гибель или рождение слабых, нежизнеспособных телят [11]. Плоды, инфицированные после 125–150 сут стельности, обычно рождаются без проявления патологических изменений в развитии, у них образуются вируснейтрализующие АТ и происходит элиминация вируса [4].

У инфицированных животных вирус может распространяться по всему организму, включая головной мозг, селезёнку, почки, лёгкие и некоторые части кишечника [11]. Нецитопатогенный биотип вируса ВДКРС инфицирует нейроны коры головного мозга. Его также в больших количествах выделяют из клеток гипофиза и поджелудочной железы. Цитопатогенный вирус чаще выделяют из клеток ретрофаренгиальных, мезентериальных, сычужных лимфоузлов, тимуса и пейеровых бляшек [14]. Персистентно инфицированные телята часто рождаются и вырастают внешне здоровыми, однако в их организме вирус продолжает размножаться и постоянно выделяется во внешнюю

среду [2, 6, 11]. У персистентно инфицированных телят отсутствуют патогномоничные клинические признаки. Они могут быть клинически здоровыми или слабыми, с патологическими изменениями в ЦНС, мышечным тремором, нарушением координации движения, слепотой. Такие телята часто погибают в 1-е сутки после рождения [15].

Следует отметить, что персистентная инфекция при ВДКРС сильно отличается от персистентной (латентной) инфекции, вызванной вирусом ИРТ/ИПВ КРС. Персистентная инфекция при ИРТ/ИПВ развивается в результате острой инфекции у телят или взрослых животных, вследствие чего все инфицированные животные становятся персистентно инфицированными, у них наблюдается иммунный ответ, и животные могут оставаться клинически здоровыми. При этом вирус ИРТ/ИПВ переходит в латентное состояние в сенсорных ганглиях [10]. Вирус не размножается в период латенции, однако в результате стресса или лечения глюкокортикоидами может наблюдаться реактивация вируса. Следует отметить, что после длительного периода латенции уровень АТ может значительно снизиться и животные будут серонегативными. Таким образом, животные персистентно инфицированные вирусом ИРТ/ИПВ, выделяют вирус во внешнюю среду периодически с длительными периодами латенции. В отличие от вируса ИРТ/ИПВ, вирус ВДКРС инфицирует плод, что приводит к рождению персистентно инфицированного животного, у которого не вырабатываются АТ к персистирующему вирусу. Кроме того, постнатальное инфицирование вирусом ВДКРС не приводит к развитию персистентной инфекции, у животных развиваются иммунный ответ и клинические признаки болезни [6].

Болезнь слизистых наблюдают, как правило, у молодняка, персистентно инфицированных вирусом ВДКРС. При незначительном количестве персистентно инфицированных особей в стаде болезнь слизистых может проявляться у 1–2% поголовья. Эпизоотия возникает, если количество персистентно инфицированных животных в стаде значительно. Болезнь слизистых может прогрессировать так быстро, что первым клиническим признаком будет гибель. Но чаще у КРС быстро развивается анорексия, животным тяжело передвигаться, наблюдаются сильная абдоминальная боль, лихорадка, депрессия. У них начинается профузная диарея и быстро теряется вес. В ротовой полости изъязвления, обильное слёзо- и слюноотделение. Гибель больных животных обычно наблюдается в течение 10 сут после появления клинических признаков болезни. Однако животные с хронической формой могут жить до 18 мес. с постоянной или перемежающейся диареей и прогрессирующим истощением [6, 11].

Экспериментально болезнь слизистых была воспроизведена у персистентно инфицированного животного путём суперинфицирования цитопатогенным вирусом ВДКРС [3]. В большинстве случаев при болезни слизистых суперинфицирование цитопатогенным вирусом происходит в результате мутации персистирующего в стаде нецитопатогенного вируса. Сиквенс геномов цитопатогенного и нецитопатогенного вирусов, а также пар этих биотипов, изолированных от одного больного животного, обнаружил ряд изменений в геноме цитопатогенного биотипа, приводящих к образованию неструктурного белка p80, ответственного за цитопатогенность. К тому же обнаружение генетических вставок в геном ряда цитопатогенных штаммов привело к предположению, что рекомбинация между вирусной и клеточной РНК приводит к появлению цитопатогенного вируса ВДКРС из нецитопатогенного [6].

Патологоанатомические изменения. Гибель животных при ВДКРС наступает при развитии болезни слизистых, при тяжёлом течении острой формы болезни в результате истощения, обезвоживания, развития секундарных инфекций. При патологоанатомическом исследовании выявляют признаки истощения, дегидратации, анемии, шерстный покров взъерошен, испачкан фекалиями. Характерные патологоанатомические признаки находят на слизистых оболочках ЖКТ и верхних дыхательных путей. Слизистая оболочка ротовой полости, пищевода, рубца, сычуга покрыта

эрозиями и язвами. В кишечнике признаки катарального, фибринозно-некротического или геморрагического энтерита. В пейеровых бляшках кровоизлияния и очаги некроза. У абортированных плодов иногда видны изъязвления в ротовой полости. При болезни слизистых данные изменения более характерны, при острой форме — выражены слабее или могут отсутствовать [2, 7].

Иммунитет. Иммунный ответ при ВДКРС достаточно сложен. У невакцинированных животных АТ выявляются на 8–10-е сутки после инфицирования независимо от проявления клинических признаков. Они не предохраняют животных от заражения, однако снижают тяжесть течения болезни при воздействии гомологичных и антигенно-родственных штаммов вируса, а также значительно уменьшают распространение вируса в стаде. Наличие АТ не препятствует реинфицированию. Низкий уровень АТ в крови связан с персистентной инфекцией, длительной виремией и разрушительным действием вируса на лейкоциты.

Инфицирование стельных коров в зависимости от периода стельности и биотипа вируса может привести к рождению серонегативных персистентно инфицированных телят со штаммоспецифической иммунной толерантностью или же сероположительных телят. Колостральный иммунитет у новорождённых телят сохраняется 2–11 мес. [2, 9].

Диагностика. Диагноз на ВДКРС ставится на основании клинических, эпизоотологических и патологоанатомических данных с обязательным подтверждением лабораторными методами. Лабораторная диагностика ВДКРС основана на выявлении вирусоспецифических АТ с помощью РН и ИФА, а также на выделении вируса в культуре клеток с последующей идентификацией непрямым иммунопероксидазным методом или НМФА. В настоящее время для диагностики ВДКРС широко используется ОТ-ПЦР и ИФА [6].

Сероконверсия у больных животных наблюдается при острой форме ВДКРС. Установить, что причиной аборта является вирус ВДКРС, достаточно сложно. В ряде случаев удаётся выделить вирус из тканей плода или вирусоспецифические АТ в жидкостях и сыворотке крови плода.

Два положительных исследования на вирус или вирусный антиген, выявление цитопатогенного и нецитопатогенного штаммов вируса одновременно при низком уровне или отсутствии АТ позволяют поставить диагноз болезни слизистых.

Идентификация персистентно инфицированных животных проводится путём выявления нецитопатогенного вируса ВДКРС в крови. Возбудитель также может быть обнаружен в коже иммуногистохимически или ОТ-ПЦР. Персистентно инфицированные животные не имеют АТ, но выявление таких животных до 3-месячного возраста затруднено наличием у них материнских АТ, которые также могут препятствовать выделению вируса. У персистентно инфицированных животных старшего возраста могут присутствовать АТ к вирусу ВДКРС, полученные в результате инфицирования животных гетерологичным штаммом вируса. Для подтверждения диагноза на персистентную инфекцию необходимо повторное исследование животных не ранее чем через 3 нед.

Большое значение в борьбе с данной инфекцией имеет выявление персистентно инфицированных животных. Они могут быть обнаружены путём выделения вируса из образцов сыворотки крови, так как у таких животных вирус постоянно присутствует в высоких титрах. Для этого необходимо всех животных в стаде исследовать на вирусоносительство методами РН, ИФА или ПЦР. На практике чаще обследуют животных на наличие вирусоспецифических АТ, а затем определяют наличие вируса у серонегативных животных или с низким уровнем АТ. При этом вируспозитивные животные могут иметь острую форму инфекции, у них наблюдается рост уровня АТ, и при повторном исследовании вирус у них, как правило, не выделяется. Следует учесть, что у персистентно инфицированных животных также может наблюдаться сероконверсия в результате суперинфицирования или вакцинации вирусом диареи другого генотипа. Выявление персистентно инфицированных животных с последующим их удалением из стада — это превентивная мера для недопущения

создания персистентно инфицированного поголовья, восприимчивого к болезни слизистых, а также элиминация важного источника вируса в окружающую среду [6].

Специфическая профилактика и меры борьбы. Наиболее эффективная профилактика ВДКРС — вакцинация. Получение свободного от вируса стада без вакцинопрофилактики практически невозможно из-за повсеместного распространения вируса. Без постоянного серологического скрининга существует вероятность не заметить наличия субклинической инфекции, результатом чего может быть рождение персистентно инфицированных телят и развитие эпизоотии болезни слизистых. Рекомендуется все маточное поголовье вакцинировать за 2–3 нед. до осеменения для защиты плода от заражения в течение I триместра стельности [2]. В настоящее время рекомендуется вакцинировать всё стадо для предотвращения инфицирования животных вирулентным вирусом. Для этой цели используются рекомбинантные или инактивированные вакцины [6]. Вакцина, изготовленная из одного штамма вируса, индуцирует образование вируснейтрализующих АТ против многих штаммов вируса ВДКРС обоих биотипов, обеспечивая тем самым защиту от инфицирования разными биотипами вируса. Однако вакцинация несколькими штаммами вируса, в том числе вирулентными нецитопатогенными, может обеспечить животным более надёжную иммунологическую защиту [6, 7].

В Российской Федерации зарегистрировано около десяти вакцин против ВДКРС. К примеру, в США лицензировано более 180 вакцин, содержащих вирус ВДКРС. В некоторых странах Европы вакцинация против ВДКРС запрещена, а программа по оздоровлению основана на уничтожении всех инфицированных животных. Во многих европейских странах разрешено использование только инактивированных вакцин. Тем не менее живые аттенуированные вакцины обеспечивают лучшую защиту от виремии, чем инактивированные. Тот факт, что вакцинация не обеспечивает полной защиты от виремии, говорит о необходимости проведения регулярных диагностических исследований в целях выявления и удаления инфицированных животных [13].

Литература

1. *Жидков С.А.* Роль вирусной диареи в этиологии респираторных и желудочно-кишечных болезней телят // Вестник РАСХН. — 1995. — № 3. — С. 50–53.
2. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В. и др.* Вирусные болезни животных // М.: ВНИиТИБП, 1998. — 928 с.
3. *Bolin S.R., McClurkin A.W., Cutlip R.C. et al.* Severe clinical disease induced in cattle persistently infected with non-cytopathic bovine viral diarrhea virus by superinfection with cytopathic bovine viral diarrhea virus // Amer. J. Vet. Res. — 1985. — V. 46. — P. 573–576.
4. *Brownlie G.* Pathogenesis of mucosal disease and molecular aspects of bovine virus diarrhea virus // Vet. Microbiol. — 1990. — V. 23. — P. 371–373.
5. *Corapi W.V., Elliot R.D., French T.W. et al.* Thrombocytopenia and hemorrhages in veal calves infected with bovine viral diarrhea virus // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 1990. — V. 196. — P. 590–596.
6. *Deregt D., Loewen K.G.* Bovine viral diarrhea virus: biotypes and disease // Can. Vet. J. — 1995. — V. 36. — P. 371–378.
7. *Fulton R.W., Johnson B.J., Briggs R.E. et al.* Challenge with Bovine viral diarrhea virus by exposure to persistently infected calves: protection by vaccination and negative results of antigen testing in non-vaccinated acutely infected calves // Can. J. Vet. Res. — 2006. — V. 70. — P. 121–127.
8. *Gollan A., Chimeno Zoth S.A., Piccone M.E. et al.* Aislamiento y caracterización del virus de la diarrea viral bovina en un ternero con síndrome purpúrico // Arch. Med. Vet. — 2006. — V. 38 — № 2. — P. 167–174.
9. *Kahrs R.F.* Viral diseases of cattle. — 2-nd ed. — Ames: Iowa State University Press, 2001. — 324 p.
10. *Lemaire M., Weynants V., Godfroid J. et al.* Effects of bovine herpesvirus type 1 infection in calves with maternal antibodies on immune response and virus latency // J. Clin. Microbiol. — 2000. — V. 38. — P. 1885–1894.
11. *McClurkin A.W., Littledike E.T., Cutlip R.C. et al.* Production of cattle immunotolerant to bovine viral diarrhea virus // Can. J. Comp. Med. — 1984. — V. 48. — P. 156–161.
12. *Olafson P., MacCallum A.D., Fox F.H.* An apparently new transmissible disease of cattle // Cornell. Vet. — 1946. — V. 36. — P. 205–213.
13. *Rodning S.P., Givens M.D., Zhang Y. et al.* Evaluating the efficacy of vaccination for bovine viral diarrhea virus // Proceedings of 7-th ESVV Pestivirus Symposium. — 2008. — 102 p.

14. *Spagnuolo-Weaver M., Allan G.M., Kennedy S. et al.* Distribution of cytopathic and non-cytopathic bovine viral diarrhea virus antigens in tissues of calves following acute experimental infection // J. Vet. Diagn. Invest. — 1997. — V. 9. — P. 287–297.
15. *World* Organization of Animal Health (OIE). Bovine viral diarrhea // Manual of standards for diagnostic test and vaccines. — 2008. — V. 2. — P. 698–711.

2.4.1.2.11. Блютанг и эпизоотическая геморрагическая болезнь (см. пар. 1.2.2.5.11) (*Верховский О.А., Алипер Т.И., Непоклонов Е.А.*)

Блютанг — неконтагиозная, трансмиссивная вирусная инфекция домашних и диких жвачных животных, вызываемая РНК-содержащим вирусом блютанга (ВБТ) (BTV — bluetongue virus), характеризующаяся лихорадкой, воспалительно-некротическим поражением ротовой полости, особенно языка, пищеварительного тракта, эпителия венчика и основы кожи копыт, а также дегенеративными изменениями скелетной мускулатуры. Болезнь распространена во многих странах мира и имеет тенденцию к дальнейшему расширению своего ареала. Восприимчивыми животными являются овцы, козы, коровы, буйволы, олени, большинство видов африканских антилоп и других парнокопытных. ВБТ передаётся определёнными видами мокрецов рода *Culicoides*, которые также служат переносчиками ещё одного вируса, вызывающего болезнь у диких жвачных животных, — вируса эпизоотической геморрагической болезни (ВЭГБ) (EHDV — epizootic haemorrhagic disease virus). Вирус, попавший в организм насекомого от инфицированных животных с виремией, после 6–8-суточного периода репликации появляется в слюнных железах и передаётся интактным животным в процессе укуса и кровососания. Инфицированные мокрецы остаются вирусоносителями всю жизнь, поэтому распространение ВБТ и ВЭГБ зависит от климатических условий, благоприятных для размножения данного вида насекомых: большое количество осадков, состав почвы, температура и влажность воздуха. Вследствие этого в некоторых частях света эти болезни носят сезонный характер.

Блютанг и эпизоотическая геморрагическая болезнь входят в перечень болезней OIE, но в отличие от первой о ВЭГБ и связанном с ним заболевании информации недостаточно. Для нашей страны проблема блютанга значительно возросла после начала массового импорта племенного КРС из стран ЕС, в том числе и из регионов, неблагополучных по этому заболеванию. Имеются сведения не только о ввезенных в Российскую Федерацию серопозитивных животных, но и о выделении изолятов ВБТ 8-го серотипа.

Этиология. Таксономически ВБТ классифицирован как один из 22 известных видов, входящих в состав рода *Orbivirus* сем. *Reoviridae*. К этому же роду, но к другой серогруппе относится ВЭГБ. В настоящее время известны 25 серотипов ВБТ и 7 серотипов ВЭГБ, обладающих значительным иммунологическим сродством.

Патогенез и клинические признаки. Клинические проявления болезни и морфологические изменения зависят и от патогенности штамма, индивидуальных особенностей и породы животных и влияния условий окружающей среды. У большинства инфицированных животных блютанг протекает инаппарантно, однако у овец, оленей и диких жвачных может наблюдаться тяжёлое заболевание с летальным исходом. Блютанг у КРС чаще всего протекает без клинических признаков болезни, при этом отмечается продолжительная виремия. Вместе с тем в 2006–2008 гг. в странах Западной Европы было зарегистрировано большое количество случаев клинического проявления блютанга у КРС, вызванного ВБТ 8-го серотипа.

Степень проявления клинических признаков болезни отличается не только между видами, но и между группами внутри одного стада. Болезнь характеризуется лихорадкой и повышенной проницаемостью сосудов, гиперемией, венозным застоем, отёками, геморрагиями и эрозивными поражениями слизистых оболочек. Тем не менее при слабом течении болезни могут наблюдаться быстро проходящая гиперемия и незначительные глазные и носовые истечения. В более тяжёлых случаях возможны гиперемия и цианоз языка, язык становится

отёкшим и вываливается изо рта. Гиперемия может распространяться на другие части тела, особенно венчик копыта, пах, подмышечную впадину и промежность. Часто поражается скелетная и сердечная мускулатура, выпадает шерсть. Овцы начинают хромать в результате воспаления копыт (ламинита) и миопатии скелетной мускулатуры. В тяжёлых случаях гибель наблюдается на 8–10-е сутки. Практически идентичные клинические признаки имеют место у диких жвачных при эпизоотической геморрагической болезни.

Патологоанатомические изменения. Обнаруживают истощение трупа, обширные студневидные отёки подкожной клетчатки в области головы, шеи, подгрудка, конечностей, многочисленные кровоизлияния в скелетной мускулатуре, эпикарде, эндокарде, миокарде, у основания лёгочной артерии, реже в трахее, плевре, мочевом пузыре. Слизистая оболочка ротовой полости, рубца, сетки, сычуга, тонких кишок отёчна, гиперемирована, с кровоизлияниями. На языке, а также на внутренней поверхности шеи видны изъязвления и некрозы. В скелетной мускулатуре наблюдают дистрофические изменения и очаговые некрозы отдельных групп мышц с инфильтрацией межмышечной соединительной ткани красноватой жидкостью, придающей им желатинозный, влажный вид. Нередко поражённые мышцы приобретают серый цвет. Характерным признаком считают также очаги некроза в сосочковых мышцах миокарда.

Диагностика. Согласно стандартам OIE, диагностика блютанга основана на выделении и идентификации вируса, обнаружении РНК ВБТ с помощью ОТ-ПЦР, выявлении вирусоспецифических АТ в сыворотке крови методом РДПА и ИФА. Идентификация вируса включает в себя выделение вируса на РКЭ или в тканях экспериментально заражённых восприимчивых животных с последующим применением группо- или типоспецифичных иммунологических тестов, выявляющих специфические вирусные белки. Однако могут наблюдаться значительные перекрёстные реакции между родственными видами орбивирусов, как в случае с ВБТ и ВЭГБ. Серотип каждого вируса идентифицируют в РН, а различные штаммы внутри одного серотипа — секвенированием.

ОТ-ПЦР позволяет быстро амплифицировать РНК вируса в клинических образцах. Такие исследования могут сопровождаться классическими вирусологическими методами для определения групповой или типовой принадлежности.

Вирусоспецифические АТ в сыворотке крови жвачных появляются на 7–14-е сутки после инфицирования и сохраняются продолжительное время, поэтому серологическая диагностика основана на использовании РДПА и непрямого варианта ИФА, которые, однако, не позволяют дифференцировать АТ к ВБТ от АТ к ВЭГБ. Решить эту проблему позволяет использование конкурентного ИФА с использованием МАТ, таких как 3-17-A3, 20E9 или 6C5F4D7 (согласно рекомендациям OIE). Эти МАТ группоспецифичны и распознают N-терминальный участок белка VP7. При сравнительном анализе эффективности современных тестов было отмечено, что существующие в настоящее время в мировой практике ИФА-тест-системы позволяют выявлять АТ ко всем серотипам ВБТ у экспериментально заражённых овец — на 8-е и у КРС — на 9-е сутки после инфицирования. ОТ-ПЦР-РВ позволяет выявить наличие РНК ВБТ у экспериментально заражённых овец и у коров на 2-е сутки после инфицирования. Ранее (до 1982 г.) для диагностики блютанга повсеместно применяли РСК, которая тем не менее продолжает использоваться в некоторых странах и в настоящее время.

Профилактика и меры борьбы. Решающим средством борьбы с блютангом является предупреждение заноса ВБТ на территорию страны и/или предотвращение распространения заболевания. Для профилактики блютанга разработаны живые аттенуированные и инактивированные вакцины, при использовании которых вырабатывается иммунитет только к гомологичному серотипу вируса. Применение вакцинации в ряде стран позволило снизить экономический ущерб от заболевания, минимизировать циркуляцию ВБТ в хозяйствах и сделать более безопасным перемещение животных. Живые вакцины, полученные

из аттенуированных полевых изолятов ВБТ, вызывают у вакцинированных животных выраженный иммунный ответ. Протективный иммунитет вырабатывается после однократного введения вакцины и эффективно предохраняет животное от проявления клинических признаков болезни. Неблагоприятные последствия вакцинации живыми вакцинами следующие: снижение молочной продуктивности, аборты, мертворождённость и уродства плодов у беременных животных, вакцинированных в I триместр стельности. Другим риском, связанным с использованием живых вакцин, является возможность распространения вируса и его реверсии к вирулентному состоянию и/или обмен генами между вакцинным и полевыми изолятами вируса. Наиболее предпочтительны инактивированные и рекомбинантные вакцины, которые не обладают тератогенным эффектом.

Однако поголовная вакцинация восприимчивых животных при наличии 25 серотипов ВБТ может быть не всегда эффективна. Кроме того, использование вакцин в угрожаемых зонах создаёт риск утяжеления течения инфекционного процесса при инфицировании животных другим серотипом ВБТ. Поэтому большое значение следует уделять таким мерам борьбы по предотвращению распространения блютанга, как строгий контроль ввозимого скота, мониторинговые исследования восприимчивых животных и переносчиков в областях, граничащих с неблагополучными по блютангу регионами, борьба с переносчиками вируса и снижение численности их популяции.

Против ВЭГБ эффективных вакцин нет.

Литература

1. *Бессарабов Б.Ф., Воронин Е.С. и др.* Инфекционные болезни животных / Ред. А.А. Сидорчук. — М.: Колос, 2007. — 671 с.
2. *Нестеров Е.А.* Совершенствование технологии изготовления инактивированной вакцины против блютанга и оценка её эффективности: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Покров, 2012. — 27 с.
3. *Панферова А.В.* Генотипирование серотипов вируса блютанга: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Покров, 2012. — С. 3–5.
4. *Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В., Непоклонов Е.А. и др.* Инфекционная патология животных. — М.: Академкнига, 2006. — 1718 с.
5. *Сергеев В.А., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И.* Вирусы и вирусные вакцины. — М.: Библионика, 2007. — 564 с.
6. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В. и др.* Вирусные болезни животных. — М.: ВНИиТИБП, 1998. — 928 с.
7. *Kramps J.A., Van Maanen K., Mars M.H. et al.* Validation of a commercial ELISA for the detection of bluetongue virus (BTV)-specific antibodies in individual milk samples of Dutch dairy cows // Vet. Microbiol. — 2008. — V. 130. — P. 80–87.
8. *Maan S., Rao S., Maan N.S. et al.* Rapid cDNA synthesis and sequencing techniques for the genetic study of bluetongue and other dsRNA viruses // J. Virol. Methods. — 2007. — V. 143. — P. 132–139.
9. *Toussaint J.F., Sailleau C., Breard E. et al.* Bluetongue virus detection by two real-time RT-qPCRs targeting two different genomic segments // J. Virol. Methods. — 2007. — V. 140. — P. 115–123.
10. *World* Organization of Animal Health (OIE). Bluetongue and Epizootic haemorrhagic disease // Manual of standards for diagnostic test and vaccines. — 2012. — Chapter 2.1.3. — P. 112–129.

2.4.1.2.12. Аденовирусная инфекция крупного рогатого скота (см. пар. 1.2.1.3.1)

(*Верховский О.А., Алипер Т.И.*)

Аденовирусная инфекция КРС — остро протекающая болезнь телят, характеризующаяся поражением органов дыхания, пищеварения, лимфоидной ткани и конъюнктивитом. У взрослых животных болезнь большей частью протекает латентно, а её клинические проявления чаще всего возникают при сильном стрессе или в случае смешанных инфекций, например в ассоциации с вирусом ВДКРС, реже с вирусом ПГ 3 КРС и РСВ. Болезнь регистрируется во многих странах мира, однако роль аденовирусов в патогенезе респираторных и желудочно-кишечных болезней КРС до конца не изучена.

Этиология. Возбудители инфекции относятся к ДНК-содержащим вирусам сем. *Adenoviridae*. В настоящее время классифицировано девять серотипов аденовирусов КРС (BAdV — bovine adenovirus), которые, согласно современной таксономии вирусов, относятся к родам *Mastadenovirus* и *Atadenovirus*. Так, представители рода *Mastadenovirus* следующие серотипы: BAdV-A1, BAdV-B3, BAdV-C{9, 10} и BAdV-2, который принадлежит аденовиру-

су овец А; рода *Atadenovirus* — BAdV-D{4, 5, 8, Rus}.

На основании биологических и серологических отличий все серотипы BAdV подразделяют на две подгруппы. Представители первой группы — BAdV-{1, 2, 3, 9} — хорошо репродуцируются в первичных и перевиваемых культурах клеток КРС и имеют в своём составе общий комплементсвязывающий антиген, индуцирующий в организме синтез АТ, обладающих перекрёстной реактивностью по отношению ко всем аденовирусам рода *Mastadenovirus*. У вирусов второй группы — BAdV-{4, 5, 8, 10, Rus) — нет группоспецифического комплементсвязывающего антигена и, следовательно, отсутствуют перекрёстные реакции с другими аденовирусами млекопитающих. Аденовирусы этой подгруппы могут культивироваться в первичной культуре клеток тестикул бычка или тироидных клетках. Одним из основных возбудителей аденовирусной инфекции КРС является представитель первой подгруппы — BAdV-B3. Аденовирусы часто обнаруживают в ассоциации с другими вирусами и бактериями, что проводит к возникновению смешанной инфекции и хронической пневмонии.

Аденовирусы весьма устойчивы. Десятикратное замораживание и оттаивание возбудителя не снижают его инфекционности. Прогревание в течение 30–60 мин при температуре 50, 56 и 60 °С не инактивирует аденовирус, но некоторые серотипы утрачивают инфекционность. Аденовирусы устойчивы к pH 3,0–9,0 в течение 3 ч, УФ-лучам — в течение 30–60 мин; при температуре от –30 до 4 °С — не более 6 мес.; 20–22 °С — 1–4 мес.; 36 °С — 15–60 сут. В 2% щелочном растворе аденовирус погибает в течение нескольких минут.

Патогенез и клинические признаки. Инфекции, вызываемой BAdV, как и всем аденовирусным инфекциям, свойственен строго ограниченный круг восприимчивых хозяев, источником возбудителя инфекции служат больные и переболевшие животные, выделяющие вирус с истечениями из носа и фекалиями. Заражение КРС происходит воздушно-капельным и алиментарным путями, а также через конъюнктиву. Чаще болеют телята от 2–4-месячного возраста. В организме аденовирус первично локализуется в органах респираторного тракта, размножается в лимфоидных органах, затем проникает в кровь, лёгкие и органы пищеварения. Течение болезни зависит от условий содержания телят, особенно в условиях промышленного ведения животноводства.

Клиническое проявление болезни характеризуется пневмонией, энтеритом и пневмоэнтеритом, реже — конъюнктивитом. Инфекция часто сопровождается иммуносупрессией и развитием вторичной инфекции. Наблюдается латентное вирусоносительство, подтверждённое выделением вируса из ткани почек, тестикул и крови клинически здоровых животных.

Патологоанатомические изменения. Отмечают гастроэнтерит катарально-геморрагического типа, увеличение печени, изменения в органах дыхания (ателектаз, уплотнение, эмфизема, пневмония), дегенерацию лимфатической системы (лимфатические узлы увеличены, отечны, анемичны). При гистологическом исследовании в эндотелиальных клетках сосудов селезёнки, печени, почек, слизистой оболочки желудка и кишечника, лимфатических узлов и сердца обнаруживают внутриядерные включения.

Диагностика. Диагноз устанавливают комплексно с учётом эпизоотологических данных, клинических признаков, патологоанатомических изменений и результатов лабораторных исследований. Лабораторная диагностика основана на выделении аденовирусов из патологического материала в первичных культурах клеток тестикул бычка, почки эмбриона коровы, лёгких эмбриона коровы и идентификации выделенных изолятов в электронной микроскопии, реакциях иммунофлуоресценции, связывания комплемента и преципитации в геле агара. Ретроспективная диагностика направлена на исследование парных проб сыворотки крови в реакциях непрямой гемагглютинации, РТГА, РН и ИФА. При четырёхкратном повышении титра АТ в парных сыворотках крови ставится диагноз на аденовирусную инфекцию. При дифференциальной диагностике необходимо исключить ВДКРС-, ИРТ/ИПВ-, ПГ 3 КРС-, РСВ-инфекции.

Профилактика и меры борьбы. В основе профилактики болезни лежит соблюдение системы ветеринарно-санитарных мероприятий. Для специфической профилактики аденовирусной инфекции возможно применение инактивированных моно- и ассоциированных (комбинированных) вакцин, однако их эффективность зачастую недостаточна при циркуляции нескольких серотипов вируса и наличии персистентной инфекции.

Литература

1. *Белоусова Р.В.* Лабораторная диагностика и специфическая профилактика аденовирусной инфекции крупного рогатого скота: Дис. ... д-ра вет. наук. — М., 1989. — 42 с.
2. *Вазир Ясер.* Технология приготовления и антигенные свойства ассоциированной инактивированной вакцины против аденовирусной инфекции и вирусной диареи крупного рогатого скота: Дис. ... канд. вет. наук. — М., 2008. — 145 с.
3. *Бессарабов Б.Ф., Воронин Е.С. и др.* Инфекционные болезни животных / Ред. А.А. Сидорчук. — М.: Колос, 2007. — 671 с.
4. *Лобова Т.П.* Усовершенствование лабораторной диагностики аденовирусной инфекции крупного рогатого скота: Дис. ... канд. биол. наук. — М., 2006. — 130 с.
5. *Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В., Непоклонов Е.А. и др.* Инфекционная патология животных. — М.: Академкнига, 2006. — С. 830–835.
6. *Сергеев В.А., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И.* Вирусы и вирусные вакцины. — М.: Библионика, 2007. — 564 с.
7. *Harrach B., Benko M., Both G.W. et al.* Family Adenoviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 499–507.
8. *Kahrs R.F.* Viral diseases of cattle. — 2nd ed. — Ames: Iowa State University Press, 2001. — 324 p.
9. *Yuan-Mao Zhu, Zuo Yu, Hong Cai et al.* Isolation, identification, and complete genome sequence of a bovine adenovirus type 3 from cattle in China // Virol. J. — 2011. — V. 8. — P. 557.

2.4.1.2.13. Грипп полорогих (*Artiodactyla: Bovidae*) (см. пар. 1.2.2.5.9) (*Щелканов М.Ю., Львов Д.К., Алипер Т.И.*)

Циркуляция вирусов гриппа среди представителей подсемейства быков (*Bovinae*)[143] была впервые установлена в 1958 г. венгерскими исследователями под руководством Йожефа Ромвари (Romvary) из НИИ ветеринарной медицины АН Венгрии (Будапешт) и Государственного института гигиены Венгрии (Будапешт), когда были изолированы первые штаммы от домашних коров (*Bos taurus taurus*)[144].

В период 1958–1961 гг. на территории Венгрии произошли 87 эпизоотических вспышек респираторных заболеваний на свиных фермах [10] с последующим заражением других сельскохозяйственных животных, контактировавших со свиньями. Именно тогда Й. Ромвари и соавт. (1962) описали изоляцию штаммов вируса гриппа А2 (в современном обозначении — H2N2) от телят. На основании изучении серологических свойств штаммов авторы сделали вывод о том, что телята были инфицированы свиными вариантами вируса. В итоге, как стало ясно сегодня, и свиньи, и телята заразились человеческими вариантами вируса гриппа А (H2N2) pdm1957, проникшими в популяции сельскохозяйственных животных в процессе развития пандемии «азиатского гриппа».

Во время следующей пандемии «гонконгского гриппа» вирус гриппа А (H3N2) pdm1968 также проник в популяции сельскохозяйственных животных, и в период 1968–1970 гг. штаммы этого субтипа были изолированы от домашних коров на территории РСФСР [5, 8], Таджикской ССР [9] (близкородственные эталонному A/Hong Kong/1/1968 (H3N2)) и Украинской ССР (близкородственные A/Port Chalmers/1/1973 (H3N2)).

Заражаемость домашних коров вирусом гриппа А подтверждается и многочисленными серологическим данными [1–4, 6, 7, 11, 12].

---

[143] Подсемейство быков (*Bovinae*) из семейства полорогих (*Bovidae*) включает в себя 6 современных родов: зубры и яки (*Bos*); четырёхрогие антилопы (*Tetracerus*); азиатские буйволы (*Bubalus*); бизоны (*Bison*); африканские буйволы (*Syncerus*); псевдооориксы (*Pseudoryx*).

[144] Род настоящих быков (*Bos*) включает в себя пять современных видов — дикий бык (*Bos taurus*) с двумя одомашненными подвидами, коровой (*Bos taurus taurus*) и зебу (*Bos taurus indicus*); як (*Bos grunniens*); гаур (*Bos gaurus*); бантенг (*Bos javanicus*); купрей (*Bos sauveli*) — и три вымерших вида: тур (*Bos primigenius*); *Bos planifrons*; *Bos acutifrons.*

Циркуляция вирусов гриппа среди представителей подсемейства козлов и баранов (*Caprinae*)[145] была впервые установлена в 1959 г. во время эпизоотии [10, 14] среди домашних животных венгерскими исследователями под руководством Гюла Такатсу (рис. 2.4.3). Штамм A/sheep/Hungary/B111/1959 (H2N2) был изолирован от больной домашней овцы (*Ovis aries*)[146] и её зрелого плода.

Рис. 2.4.3.
Гюла Такатсу (Gyula Takátsy)
(1914–1980)

Экспериментальное заражение ягнят 4–8-недельного возраста штаммами PR8 (H1N1), A/swine/Iowa/15/1930 (H1N1) и A/Singapore /1/1957 (H2N2) в течение 2 сут приводили к развитию клинических признаков заболевания: повышению температуры (до 39–40 °С), потере аппетита, вялости, одышке и кашлю. Вскрытие на 7-е сутки после инокуляции показало наличие глубокого поражения ткани лёгких. Из образцов этих тканей методом биопробы на модели РКЭ изолировали штаммы вируса гриппа А, серологически идентичные исходным [10, 14].

Штамм A/sheep/Hungary/B111/1959 (H2N2) был использован J.L. McQueen и F.M. Davenport (1963) для экспериментального заражения ягнят. Авторы не наблюдали клинических признаков заболевания и не смогли изолировать вирус из назальных/трахеальных смывов. У заражённых животных имела место лишь сероконверсия.

Циркуляция вируса гриппа А в популяциях овец подтверждается серологическими исследованиями [1, 6, 11, 12].

Литература

1. *Горбунова А.С.*, *Пысина Т.В.* Грипп животных (млекопитающих и птиц). — М.: Колос, 1973. — 232 с.
2. *Лабенгарц Я.З.*, *Рыбакова А.М.*, *Орлова А.В.* Исследование сывороток крупного рогатого скота на наличие антигемагглютининов к вирусам гриппа // Журн. микробиол. — 1983. — № 3. — С. 100–103.
3. *Львов Д.К.* Комплексные исследования по экологии вирусов // В кн.: Экология вирусов. — М., 1982. — С. 5–9.
4. *Максимович М.Б.*, *Шабловская Е.А.*, *Козловский М.М.* Изучение экологии вирусов гриппа в западных областях УССР // В кн.: Экология вирусов. — М., 1982. — С. 82–86.
5. *Молибог Е.В.*, *Сметанин М.А.*, *Яхно М.А.* Изучение вируса гриппа А, изолированного от крупного рогатого скота в Удмуртии // В кн.: Экология вирусов. — М., 1975. — Вып. 3. — С. 63–66.
6. *Сидоренко Е.В.* Изучение гриппозной инфекции у сельскохозяйственных животных по данным следовой иммунологической реакции // В кн.: Грипп и острые респираторные заболевания. — Киев, 1966. — С. 45–49.
7. *Сидоренко Е.В.*, *Игнатенко Т.А.*, *Зеленская Т.П.* К вопросу о длительной циркуляции штаммов вируса гриппа А человека в природе // В кн.: Экология вирусов. — М., 1982. — С. 86–90.
8. *Сметанин М.А.*, *Гумеров Н.К.* Циркуляция вирусов гриппа у домашних животных // Ветеринария. — 1982. — № 8. — С. 25–26.
9. *Фатхудинова М.*, *Кирьянова А.И.*, *Исаченко В.А. и др.* Выделение и идентификация вируса гриппа А/Гонконг (H3N2) при респираторных заболева-

[145] Подсем. козлов и баранов (*Caprinae*) включает в себя 13 современных родов: горные бараны (*Ovis*); горные козлы (*Capra*); серны (*Rupicapra*); овцебыки (*Ovibos*); снежные козы (*Oreamnos*); горалы (*Nemorhaedus*); оронго (*Pantholops*); серау (*Capricornis*); гривистые бараны (*Ammotragus*); тары (*Hemitragus*); сайгаки (*Saiga*); голубые бараны (*Pseudois*); такины (*Budorcas*).

[146] Род горные бараны (*Ovis*) включает в себя 7 современных видов (с многочисленными подвидами, которые не приведены): архар (горный баран, аргали) (*Ovis ammon*); домашняя овца (*Ovis aries = Ovis orientalis aries*); домашняя камерунская овца (*Ovis ammon aries*); азиатский муфлон (*Ovis orientalis*); снежный канадский баран (*Ovis canadensis*); снежный баран (*Ovis nivicola*); овца Далля (*Ovis dalli*).

ниях крупного рогатого скота // Вопр. вирусол. — 1973. — № 4. — С. 474–478.
10. *Barb K., Farkas E., Romvary J. et al.* Сравнительное изучение штаммов вируса гриппа, выделенных от домашних животных в Венгрии // Acta Virol. — 1962. — V. 6. — № 3. — P. 207–213.
11. *Bronitki A., Gabriella I., Malian A.* L'incidence des anticorps antirippaux chez l'homme et chez les animaux domestiques // Le recueil des VIII Congres international de pathologie comparee (7–22 September 1966, Beyrouth, Liban). — T. 11. — P. 230.
12. *Homme P.J.* Influenza antibodies in cattle and sheep. — Madison: Madison Scientific Thesis Pub., 1964. — 37 p.
13. *McQueen J.L., Davenport F.M.* Experimental influenza in sheep // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1963. — V. 112. — P. 1004–1006.
14. *Romvary J., Takatsy G., Barb K. et al.* Isolation of influenza virus strains from animals // Nature. — 1962. — V. 193. — № 4818. — P. 907–908.

2.4.1.2.14. Грипп оленей (*Artiodactyla: Cervidae*) (см. пар. 1.2.2.5.9)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Циркуляция вирусов гриппа А среди плотнорогих парнокопытных была впервые установлена в 1977 г., когда от ослабленных северных оленей (*Rangifer tarandus*) на Чукотке сотрудниками ЦЭЭГ при НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского АМН СССР был изолирован прототипный штамм A/Rangifer tarandus/Chukotka/1254/1977 (H6N2) [1]. В фондах ГКВ Российской Федерации имеется штамм A/deer/Primorje/1201/1978 (H1N1), изолированный от изюбря (*Cervus elaphus*) в Приморском крае и A/Rangifer tarandus/Yamal/865/1990 (H13N1) от северного оленя в Ямало-Ненецком АО.

Специфические АТ против вируса гриппа А (H1N1) и H3N2 были обнаружены в сыворотках крови благородных оленей (*Cervus elaphus*) и лосей (*Alces alces*) на севере Германии: 55% сывороток содержали положительные в РТГА АТ против штаммов A/UUSR/90/1977 (H1N1) и A/Victoria/13/1975 (H3N2) и 10% — только против А (H3N2) [2, 3]. Аналогичные данные по иммунной прослойке в примерно 10% против вирусов гриппа А (H1N1) и А (H3N2) в популяциях представителей сем. *Cervidae* приводятся S.Q. Li (1983) для северо-восточных пров. КНР [4].

Литература

1. *Пысина Т.В., Львов Д.К., Брауде Н.А. и др.* Изоляция вируса гриппа от северных оленей // Ветеринария. — 1979. — № 9. — С. 32.
2. *Ehrengut W., Sarateanu D.E., Rutter G.* Influenza A antibodies in deer and elk // Dtsch. Med. Wochenschr. — 1979. — V 104. — № 31. — P. 1112.
3. *Ehrengut W., Sarateanu D.E., Rutter G.* Influenza A antibodies in Cervine animals // Infection. — 1980. — V. 8. — № 2. — P. 66–69.
4. *Li S.Q.* Serological study of influenza virus antibody in deer // Yu Zhonghua, Yi Fang, Za Zhi Xue. — 1983. — V. 17. — № 4. — P. 237–239.

2.4.1.2.15. Эфемерная лихорадка (3-дневная лихорадка) крупного рогатого скота (см. пар.1.2.2.1.3)

(*Львов Д.К., Алипер Т.И.*)

Вирус (BEFV — bovine ephemeral fever virus) из отр. *Mononegavirales* сем. *Rhabdoviridae* рода *Ephemerovirus* [3]. Вирус вызывает острое заболевание коров и водных буйволов с внезапным повышением температуры до 41–42 °С и снижением через 1–3 сут до нормальной, эмфиземой, хромотой, прекращением жвачки, снижением удоя, иногда с летальным исходом (1–2%) [6]. Распространение эпизоотий охватывает большинство тропических и субтропических районов: Японию, Индию, КНР, южные районы Монголии, Африку, Северную и Западную Австралию, Среднюю Азию. Спорадические случаи отмечены в поймах рек Амударьи, Пянджа, Вахша (Таджикистан, Узбекистан) [1, 2]. Прямым подтверждением циркуляции вируса в Среднеазиатском регионе служит изоляция нами в окрестностях г. Теджена (Туркмения) двух штаммов от мокрецов *Culicoides puncticollis*, собранных в сентябре 1980 г. с верблюда [4, 5]. Это даёт основание для прогноза возможного заноса вируса в Астраханскую обл., Калмыкию, в равнинные р-ны Дагестана. Переносчиками являются мокрецы и комары *Culex annulirostris*, *Anopheles annulipes*.

Литература

1. *Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я.* Арбовирусы и арбовирусные инфекции. — М.: Медицина, 1989. — 335 с.

2. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В. и др.* Вирусные болезни животных. — М.: ВНИиТИБП, 1998. — С. 319–323.
3. *Dietzgen R.G., Calisher C.H., Kurath G. et al.* Family Rhabdoviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 686–685.
4. *Lvov D.K.* Ecological soundings of the former USSR territory for natural foci of Arboviruses // Sov. Med. Rev. E: Virology Reviews. — USA: Harwood Acad. Publ. GmbH, 1993. — V. 5. — P. 1–47.
5. *Skvortsova T.M., Gromashevsky V.L., Sidorova G.A. et al.* Results of virological investigations of Arthropod-vectors on the Turkmenia territory // In: Ecology of viruses / Ed. D. Lvov. — Moscow: Ivanovsky Institute of Virology, 1982. — P. 139–144.
6. *Walker P.J.* Bovine ephemeral fever virus // In: Encyclopedia of Virology / Eds. B.W.J. Mahy, M.H.V. Regenmortel. — Oxford: Elsevier Acad. Press, 2008. — V. 5. — P. 354–366.

2.4.1.3. Вирусные инфекции мелкого рогатого скота

(*Кальнов С.Л., Алипер Т.И., Алексеев К.П., Верховский О.А., Львов Д.К.*)

В отличие от КРС в инфекционной патологии МРС вирусные болезни занимают менее значимое место. Их перечень невелик, однако он полностью входит в перечень болезней OIE и включает в себя такие опасные болезни, как оспа овец, оспа коз, чума МРС, пограничная болезнь, болезнь овец Найроби и медленные ретровирусные инфекции: аденоматоз лёгких овец, артрит-энцефалит коз и меди-висна (табл. 2.4.4).

В нашей стране большой вклад в изучение вирусных болезней МРС внесли учёные из ВИЭВ и ВНИИВВиМ.

2.4.1.3.1. Артрит-энцефалит коз и меди-висна (см. пар. 1.2.2.5.12)

(*Кальнов С.Л., Алексеев К.П., Верховский О.А., Алипер Т.И.*)

Этиология. Артрит-энцефалит (АЭК) и меди-висна (МВ) — лентивирусные инфекции МРС, характеризующиеся длительным инкубационным периодом, продолжительным течением и персистенцией вируса. Вирусы АЭК и МВ (ВАЭК и ВМВ) принадлежат к роду *Lentivirus* сем. *Retroviridae*, к которому на основе различий по спектру восприимчивых хозяев относятся лентивирусы приматов, овец и коз, лошадей, кошек и КРС [10]. АЭК и меди-висна являются медленными инфекциями животных, представляющими серьёзную проблему для животноводства в связи с их скрытым течением, отсутствием средств терапии и профилактики и летальным исходом. Кроме вирусных болезней (АЭК, меди-висна, алеутская болезнь норок, инфекционная анемия лошадей и др.), к группе медленных инфекций животных относятся болезни, вызываемые прионами (губкообразная энцефалопатия КРС, скрепи овец). Для медленных инфекций характерно отсутствие сезонности и периодичности эпизоотий, географической приуроченности. В то же время чётко прослеживается энзоотичность болезней.

Антигенные детерминанты структурных белков ВАЭК обладают перекрёстной реактивностью со структурными полипептидами ВМВ. Данные вирусы в РДПА неразличимы, что поддерживает гипотезу о том, что вирус АЭК является вариантом ВМВ. Тем не менее установлено, что эти вирусы отличаются по критерию гомологичности нуклеотидных последовательностей генома и являются двумя различными представителями сем. *Retroviridae*. Были локализованы гомологичные участки геномов этих вирусов; их обнаружили в области генов *gag* и *pol* и небольшой области гена *env*. Негомологичные участки, такие как большая область гена *env*, могут представлять уникальные последовательности нуклеотидов, определяющие штаммовую специфичность и клеточный тропизм. Несмотря на то что вирусы меди-висна и АЭК близкородственны в антигенном отношении, степень антигенного родства неизвестна. У инфицированных ВМВ овец и ВАЭК коз преобладают преципитирующие АТ против gp135. АТ против p28 обычно присутствуют в более низком титре, чем к gp135 [5, 7].

Эпизоотологические особенности. По данным OIE, АЭК и меди-висна встречаются во многих странах мира и на всех континентах. Распространению вирусов способствуют перевозки животных с латентным течением инфек-

Таблица 2.4.4

Основные вирусные болезни МРС

Болезнь	Возбудитель			Хозяева среди животных		Основные симптомы
	семейство	род	вирус	с/х	диких	
Оспа овец Оспа коз	*Poxviridae*	*Capripoxvirus*	SPV GPV	Овцы, козы		Лихорадка, папулёзно-пустулёзные поражения кожи и слизистых оболочек
Чума мелкого рогатого скота	*Paramyxoviridae*	*Morbillivirus*	PPRV	Овцы, козы	Мелкие дикие жвачные	Лихорадка, повреждения слизистых оболочек (прежде всего рта), желудочно-кишечные расстройства
Пограничная болезнь	*Flaviviridae*	*Pestivirus*	BDV	Овцы, козы		Нервный тремор, аборты, рождение мёртвого, слабого потомства, изменение волосяного покрова эмбрионов и новорождённых ягнят
Болезнь Найроби овец	*Bunyaviridae*	*Nairovirus*	NSDV	Козы, овцы		Рецидивирующая лихорадка, угнетение, поражения органов кровообращения и дыхания, аборты
Лихорадка Рифт-Валли	*Bunyaviridae*	*Phlebovirus*	RVFN	Овцы, козы, КРС	Антилопы	Геморрагии, гепатит, энцефалит. Аборты, высокая летальность
Аденоматоз лёгких овец	*Retroviridae*	*Betaretrovirus*	JSRV	Овцы, козы		Расстройство дыхания, прогрессирующее истощение, аденокарцинома
Артрит-энцефалит коз	*Retroviridae*	*Lentivirus*	CAEV	Козы, овцы		Артрит, энцефалит, пневмония, параличи, хромота
Меди-висна	*Retroviridae*	*Lentivirus*	MVV	Овцы	Дикие животные	Пневмония, менингит и энцефаломиелит, параличи
Синего языка овец	*Reoviridae*	*Orbivirus*	BTV	Овцы		Острое, подострое заболевание с некротическим поражением ротовой полости, особенно языка, пищеварительного тракта

ции из неблагополучных стран в благополучные, при отсутствии обязательной диагностики данной болезни в период карантинирования [16]. Наличие на территории Российской Федерации потенциально восприимчивых животных в сочетании с социально-экономическими фоновыми показателями указывает на высокую вероятность возникновения и распространения АЭК в России. Кроме того, в козоводческих хозяйствах России обнаружены случаи заболевания коз, завезенных из неблагополучных по АЭК стран, по клиническим и патологоанатомическим признакам напоминающие симптомы АЭК. Учитывая эпизоотологические особенности АЭК, можно предположить вероятность гораздо более широкого распространения этой болезни, чем это отражается данными OIE. Эпизоотологическая обстановка по ВМВ-ифекции в нашей стране хорошо изучена, разработаны методы диагностики и внедрены эффективные системы искоренения болезни.

Патогенез и клинические признаки. АЭК проявляется в нескольких клинических формах. Неврологическая форма напоминает ВМВ, но проявляется у козлят раньше, чем меди-висна у овец, — в первые 6 мес. жизни. Многие козлята погибают, а у выживших через 1,5 года или больший срок развиваются негнойные артриты, сопровождающиеся пролиферацией синовиальных клеток и субсиновиальной инфильтрацией лимфоцитами, макрофагами и плазмоцитами. Капсула поражённых суставов растягивается под давлением избыточного количества синовиальной жидкости. По мере развития болезни изъязвляются хрящи и повреждается субхондральная поверхность костей. Артритная форма

инфекции может поражать и взрослых коз, которые не имели в раннем возрасте неврологических нарушений. При этой инфекции инцидентность артрита значительно выше частоты проявления неврологической формы. У одних коз артритная форма быстро прогрессирует, приводя к летальному исходу, но нередки случаи, когда болезнь принимает рецидивирующее течение. Наиболее часто и тяжело поражаются скакательные, в меньшей степени — предплюсневые, коленные и атлантоокципитальные суставы. При рентгенологическом исследовании поражённых суставов обнаруживают отёк периартикулярных мягких тканей, минерализацию, остеопороз, деформацию (в застарелых случаях). Изменения суставов бывают столь тяжёлыми, что часто влекут за собой растяжения и разрывы связочного аппарата. Картина крови, как правило, без изменений, иногда может наблюдаться лимфопения. В цереброспинальной жидкости отмечаются плеоцитоз, в основном за счёт мононуклеарных клеток, и увеличение количества белка.

Большинство инфицированных коз переболевают в субклинической форме. При клиническом течении инфекции чаще всего наблюдают артриты, энцефалиты, пневмонию, маститы и хроническое истощение. Однако независимо от формы течения болезнь всегда заканчивается летально. В начале заболевания инфекционный процесс протекает скрыто и трудно диагностируется (животные худеют, медленно передвигаются, молодняк отстаёт в росте и др.). При прогрессировании болезни развиваются кахексия, пневмония (респираторная форма), билатеральное уплотнение вымени (маммарная форма), параличи (нервная форма) и хромота (суставная форма). Процесс чаще начинается с парезов задних конечностей, распространяющихся на передние. Животные часто погибают с картиной тетраплегии. Физиологические секреты и экскреты организма, такие как молоко, слюна, моча и фекалии, могут содержать вирус АЭК и контаминировать корма и воду. В хозяйствах, специализирующихся на молочном производстве, инфекция легко распространяется, когда козлят кормят объединённым непастеризованным козьим молоком. Передача вируса также осуществляется в процессе облизывания козлёнка самкой и кормления его молоком. Кроме того, вирус может быть передан от самок потомству при извлечении козлят посредством кесарева сечения, а также от самца самке в процессе спаривания. Горизонтальная передача регистрируется как результат тесного контакта при содержании животных в помещении и на пастбище. Заражения при искусственном осеменении не наблюдалось [1–3].

Имеются данные о том, что лентивирусы МРС имеют отношение к распространению прионных болезней человека и животных. Так, с использованием скрепиинфицированных клеток экспериментально доказано участие ВАЭК в распространении патологического прионного агента. В частности, было установлено, что в первичной культуре микроглии, коинфицированной ВАЭК и инфекционной изоформой приона овцы PrP^{Sc}, происходит двукратное увеличение репликации патогенного приона по сравнению с первичной культурой микроглии, инфицированной только PrP^{Sc}. Поскольку прионные белки и вирусные частицы в процессе самосборки локализуются в едином субклеточном пространстве, было высказано предположение о том, что вирусы могут захватывать агрегаты прионных белков в процессе сборки и почкования [9, 15].

Патологоанатомические изменения. Патоморфологические изменения у естественно и экспериментально инфицированных животных локализуются в ЦНС, суставах и лёгких. В ЦНС изменения выявляют в белом веществе головного и спинного мозга и мозжечке. Наиболее выраженные поражения чаще обнаруживают в шейных и грудных отделах спинного мозга. Микроскопические поражения характеризуются образованием плотных периваскулярных муфт из мононуклеарных клеток, формированием лимфоцитарных инфильтратов, пролиферации глии и выраженной первичной демиелинизацией. В тяжёлых случаях участки нервных клеток замещаются глиальными рубцами. В суставах обнаруживаются гиперплазия синовиальных клеток, лимфоцитарная и плазмоклеточная инфильтрация. При прогрессировании болезни нарастают дегенеративные из-

менения, такие как фиброз, некроз, и минерализация синовиальных оболочек, появляются периартикулярные коллагенозные структуры. В лёгких — интерстициальная пневмония, гиперплазия перибронхиальной лимфоидной ткани. Ткань лёгкого диффузно уплотняется и по консистенции напоминает губчатую резину.

Диагностика. Диагноз на АЭК и Меди-Висна устанавливают на основании результатов эпизоотологического анализа, клинического осмотра, патоморфологических данных, а также результатов лабораторных исследований (серологические реакции, выделение вируса, биопроба). Для обнаружения вирусоспецифических АТ наибольшее распространение получили РДПА и ИФА, а для выявления вирусного генома используют ПЦР. Обследование животных в хозяйствах, подозрительных на неблагополучие по АЭК, серологическими методами обеспечивает раннюю диагностику и даёт возможность своевременно принять необходимые меры, предупреждающие распространение инфекции. Серологические методы имеют наибольшую ценность при исследовании большого количества животных, чем при выявлении отдельных сероположительных особей.

Выделение вируса АЭК проводят путём культивирования в культурах клеток синовиальной оболочки, вымени, лимфатических узлов и лёгких коз. Вирус удаётся выделить от клинически или субклинически больного животного из лейкоцитов молока, гепаринизированной крови и синовиальной жидкости. Не установлено зависимости уровня инфицированности лейкоцитов периферической крови с титром их сывороточных преципитинов к белку p28 и гликопротеину gp135 возбудителя. Гуморальный иммунный ответ не считается фактором, регулирующим персистентную инфекцию моноцитов крови клинически больных коз. Как правило, после вскрытия трупа выделение нового вирусного изолята достигается путём создания соответствующей культуры поражённых тканей, например из лёгкого, сосудистого сплетения, синовиальной оболочки или вымени, и последующего накопления вируса в культуре клеток. Также могут быть получены альвеолярные макрофаги из лёгких после смерти животного, которые сокультивируют с восприимчивыми клетками. Характерный ЦПД заключается в появлении звездообразных клеток и синцития. Наличие ВАЭК может быть подтверждено иммунологическими методами и ЭМ.

При диагностике АЭК с помощью РДПА определяют уровень серопозитивности стад. Существуют два основных антигена вирусов меди-висна и АЭК — вирусный поверхностный гликопротеин gp135 и внутренний белок p28. Обнаружено, что РДПА с gp135 более чувствительна, чем с p28.

ИФА используется уже несколько лет в европейских странах в целях контроля и ликвидации меди-висна и АЭК. С его помощью определяют АТ к вирусу АЭК в молоке и сыворотке крови коз. По результатам исследования молока можно приблизительно судить об уровне инфицированности стада. В настоящее время применение очищенного цельного вирусного антигена в ИФА уступает рекомбинантным антигенам лентивирусов МРС. МАТ, которые связывают поверхностные антигенные детерминанты белка, используют в конкурентном ИФА для захвата поверхностных антигенов лентивирусов МРС. Следует отметить, что все попытки создать т.н. «золотой стандарт» для диагностики лентивирусов МРС оказались неэффективными. РДПА и ИФА остаются основными методами диагностики АЭК и меди-висна, утверждёнными OIE. Известно более 30 сообщений о вариантах ИФА для лентивирусов МРС [9, 14]. Среди коммерческих тест-систем на основе непрямого и конкурентного методов ИФА, использующих цельные вирионы, рекомбинантные белки или синтетические пептиды в качестве антигенов, лишь единичные были испытаны и прошли проверку в международных референтных лабораториях. Данные также свидетельствуют о неоднозначных и противоречивых значениях титров специфических АТ после инфекции животных лентивирусами. Кроме того, антиген из определённого вирусного штамма, использованного в данном ИФА, оказывается неэффективным при анализе АТ у животных, инфицированных иными полевыми изолятами вирусов [4, 5].

ПЦР применяют для обнаружения и выделения специфических нуклеотидных последовательностей в провирусных ДНК ВАЭК и ВМВ. Использование молекулярных методов играет значительную роль в программе искоренения латентных болезней, которая дополняется серологической диагностикой и определяет инфицированность животных. Провирусную ДНК выделяют с помощью многоступенчатых методов из тканей, содержащих ядерные клетки, в том числе из МПК, лимфобластоидных клеточных линий, а также из амниоцитов и ворсинок хориона плода, полученных путём биопсии [9].

В нашей стране в ВНИИВВиМ были разработаны варианты ПЦР и ОТ-ПЦР для выявления РНК ВАЭК и ВМВ [1–3]. Сравнительные данные, полученные указанными методами при исследовании образцов крови, молока и культуры клеток, свидетельствовали об определённых преимуществах метода ОТ-ПЦР для высокочувствительной диагностики лентивирусов. В результате последних экспериментов, проведённых в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского, образцы крови коз из Тверской обл. были исследованы методом ПЦР с использованием пар праймеров E64 и E65. В ряде образцов был обнаружен и амплифицирован фрагмент ДНК ожидаемого размера. Данный фрагмент был клонирован в плазмиду pGem-T Easy vector (Promega) для последующего секвенирования нуклеотидных последовательностей. Дальнейшее секвенирование двух позитивных клонов показало идентичность нуклеотидных последовательностей между собой, а сравнительный анализ с известной последовательностью из GenBank ВАЭК выявил также идентичность, соответствующую 96,4%.

Дальнейшие исследования показали 97% гомологию российского изолята ВАЭК с 5 штаммами ВАЭК, выделенными в Бразилии. При этом отсутствовала гомология (менее 85% гомологии) с европейским штаммом «Вольтерра», а также со штаммами лентивирусов, выделенными в Финляндии, обладающими способностью к трансмиссии по типу «овца–коза». Филогенетический анализ других последовательностей провирусных генов — *gag*, *pol* и *env* — позволил отнести эти финские штаммы лентивирусов к новому подтипу ВМВ [8].

Профилактика и меры борьбы. Средства терапии и специфической профилактики АЭК и меди-висна не разработаны. Меры борьбы сводятся к проведению ветеринарно-санитарных мероприятий, выявлению и выбраковке больных и серопозитивных животных. В неблагополучных хозяйствах рекомендуется изолированное содержание потомства инфицированных коз и вскармливание козлят молоком КРС или молоком коз из благополучных хозяйств [10, 13].

Литература

1. *Барышникова Е.И.* Дифференциация возбудителей меди-висна и артрита-энцефалита коз на основе анализа генома: Дис. ... канд. биол. наук. — Покров, 2011. — 122 с.
2. *Бурдинский В.Г.* Выявление геномов возбудителей аденоматоза лёгких овец и меди-висна овец с помощью полимеразной цепной реакции: Дис. ... канд. биол. наук. — Покров, 2009. — 114 с.
3. *Волкова И.Ю.* Эпизоотологический мониторинг и совершенствование мер борьбы с артритом-энцефалитом коз в РФ: Дис. ... канд. вет. наук. — Покров, 2008. — 118 с.
4. *de Andres D., Klein D., Watt N.J. et al.* Diagnostic tests for small ruminant lentiviruses, 2005 // Vet. Microbiol. — 2005. — V. 107. — P. 49–62.
5. *Glaria R., Reina H., Crespo X. et al.* Phylogenetic analysis of SRLV sequences from an arthritic sheep outbreak demonstrates the introduction of CAEV-like viruses among Spanish sheep // Vet. Microbiol. — 2009. — V. 138. — P. 156–162.
6. *Grego E., Profiti M., Giammarioli M. et al.* Genetic heterogeneity of small ruminant lentiviruses involves immunodominant epitope of capsid antigen and affects sensitivity of single-strain-based immunoassay // Clin. Diag. Lab. Immunol. — 2002. — V. 9. — P. 828–832.
7. *Knowles D.P. Jr., Cheevers W.P., McGuire T.C. et al.* Structure and genetic variability of envelope glycoproteins of two antigenic variants of caprine arthritis-encephalitis lentivirus // J. Virol. — 1991. — V. 65. — P. 5744–5750.
8. *Laamanen I., Jakava-Viljanen M., Finnish L.* Genetic characterization of maedi-visna virus (MVV) detected in Finland // Vet. Microbiol. — 2007. — V. 122. — № 3–4. — P. 357–365.
9. *Herrmann-Hoesing L.M.* Diagnostic assays used to control small ruminant lentiviruses // J. Vet. Diagn. Invest. — 2010. — V. 22. — P. 843–855.

10. *Peterhans E., Greenland T., Badiola J. et al.* Routes of transmission and consequences of small ruminant lentiviruses (SRLV) infection and eradication schemes // Vet. Res. — 2004. — V. 35. — P. 257–274.
11. *Preziuso S., Taccini E., Rossi G. et al.* Experimental Maedi Visna virus infection in sheep: a morphological, immunohistochemical and PCR study after three years of infection // Europ. J. Histochem. — 2003. — V. 47. — P. 373–378.
12. *Querat G., Audoly G., Sonigo P. et al.* Nucleotide sequence analysis of SA-OMVV, a visna-related ovine lentivirus: phylogenetic history of lentiviruses // Virology. — 1990. — V. 175. — P. 434–447.
13. *Reina R., Berriatua E., Lujan L. et al.* Prevention strategies against small ruminant lentiviruses: An update // Veter. J. — 2009. — V. 182. — P. 31–37.
14. *Saman E., Geertrui V.E., Lujan L. et al.* A new sensitive serological assay for detection of lentivirus infections in small ruminants // Clin. Diag. Lab. Immunol. — 1999. — V. 6. — № 5. — P. 734–740.
15. *Stanton J.B., Knowles D.P., O'Rourke K.I. et al.* Small-ruminant lentivirus enhances PrPsc accumulation in cultured sheep microglial cells // J. Virology. — 2008. — V. 82. — P. 9839–9847.
16. *World* Organization of Animal Health (OIE). Caprine Arthritis-Encephalitis & Maedi-Visna. Manual of standards for diagnostic test and vaccines. — 2008. — Chap. 2.7. — P. 3–4.

2.4.1.3.2. Оспа овец и оспа коз (см. пар. 1.2.1.3.10)

(*Кальнов С.Л., Алексеев К.П., Верховский О.А., Алипер Т.И.*)

Оспу овец и оспу коз относят к особо опасным болезням животных, способным вызвать эпизоотии и наносить большой экономический ущерб. По классификации OIE, до 2004 г. они относились к списку «А»; в соответствии с новой классификацией они включены в перечень болезней OIE, подлежащих обязательному уведомлению, в категорию «Болезни овец и коз». В последние годы оспу овец и оспу коз стали рассматривать как две самостоятельные болезни.

Этиология. По современной классификации, возбудители этих болезней ДНК-содержащие вирусы *sheeppoxvirus u goatpoxvirus* входят в род *Capripoxvirus* сем. *Poxviridae*. Считают, что вирусы оспы овец (ВОО) и оспы коз (ВОК) состоят в близком генетическом, антигенном и серологическом родстве, но по патогенности обладают строгой видовой специфичностью и являются отдельными таксономическими видами. Обе болезни вызываются различными штаммами рода *Capripoxvirus*, каждый из которых может заражать как овец, так и коз.

Оспа овец и оспа коз (или оспа мелких жвачных) широко распространены в мире, в том числе и в странах СНГ. По официальным данным OIE, с 1996 по 2006 г. неблагополучными по этим заболеваниям стали 67 стран: 27 азиатских, 27 африканских, 6 европейских и 7 стран СНГ. В последние годы вспышки оспы коз как самостоятельного заболевания зарегистрированы в странах Азии и в России. Оспа овец и оспа коз эндемичны для Центральной и Южной Азии, а также Центральной и Северной Африки, Турции, Ирана, Ирака, Афганистана, Пакистана, Индии, Непала, части КНР и Бангладеш, стран Ближнего Востока. В России оспа мелких жвачных регистрировалась в 1994–2000 гг. и в 2002–2003 гг. (OIE, 1996–2004). Вспышки болезни отмечены также в Монголии в 2008–2009 гг., отдельные вспышки выявлены в Греции в 2008 г., в Казахстане и Азербайджане в 2009 г. Оспа коз была установлена во Вьетнаме с 2005 г., а первая вспышка оспы коз в китайском Тайбэе произошла в 2008 г. и повторно — в 2010 г.

Часть генов вирусов оспы кодируют так называемые *белки-вирокины*, способные секретироваться инфицированной клеткой, вызывая определённый ответ хозяина и влияя на иммунитет. К ним относятся гомологичный эпидермальный фактор роста, снижающий активность комплемента, вирокины, обеспечивающие устойчивость к ИФН, и другие супрессоры иммунного ответа, подавляющие действие цитокинов хозяина [2].

Патогенез и клинические признаки. Оспа овец и оспа коз — острые контагиозные заболевания, характеризующиеся лихорадкой, возникновением везикул, генерализованной папулы или выделений (т.е. папулёзно-пустулёзными поражениями кожи и слизистых оболочек), внутренними повреждениями (особенно в лёгких) и смертью животных. В случае генерализованного и осложнённого течения болезни гибель животных достигает 50% заболевших.

Вирусы оспы мелких жвачных характеризуются узким спектром хозяев и передаются чаще респираторным путём и реже — через повреждённую кожу. Вирусы оспы овец и коз (а также свиней и птиц) передаются через укус членистоногими контактным путём, без биологической трансмиссии.

Некоторые штаммы вирусов оспы при экспериментальном заражении могут вызывать местную реакцию у коз (и КРС). У больных животных вирусы локализуются в основном в оспинах. ВОО не имеет антигенных вариантов, переболевание сопровождается длительным (не менее 2 лет) иммунитетом и образованием АТ, которые с молозивом и молоком передаются потомству. Оспу овец и оспу коз надо отличать от контагиозного пустулёзного дерматита — КПД (эктимы) овец и коз, вызываемого парапоксвирусами (вирусы эктимы и орф) и имеющего сходные клинические признаки. Представители данного рода серологически связаны между собой, но в отличие от других родов не образуют гемагглютинин. Данное заболевание характеризуется образованием струпьев, везикул, пустул на губах, реже на копытах, вымени и половых органах. При поражении нижних конечностей часто возникают осложнения, обусловленные секундарной микрофлорой копытной гнили. Иногда местные поражения наблюдают у человека на коже кистей рук. Болезнь (КПД) распространена повсеместно и обычно протекает легко. Антигенные варианты вируса не установлены. Вирусы оспы овец и оспы коз вызывают частичную устойчивость к вирусу эктимы, но не наоборот. Переболевание сопровождается образованием иммунитета, продолжительность которого зависит от возраста животного и тяжести перенесенного заболевания.

Патологоанатомические изменения. ВОО и ВОК вызывают образование характерных телец-включений внутри цитоплазмы, хорошо различимых при прокрашивании гематоксилином и эозином. Антиген каприпоксвирусов может быть выявлен при окраске парафиновых секций постмортального или биопсийного материала, взятого из поражённых тканей.

Диагностика. Диагноз устанавливают комплексно с учётом эпизоотологических данных, клинических признаков, патологоанатомических изменений и результатов лабораторных исследований. Несмотря на то что каприпоксвирусы преимущественно поражают свой вид животных-хозяев, жёстко детерминированной специфичностью они не обладают и способны инфицировать гетерологичные виды животных. Описана способность штаммов ВОО и ВОК в экспериментальных условиях вызывать заболевание как у овец, так и у коз. Способность каприпоксвирусов относительно легко преодолевать межвидовые барьеры и сходство клинических признаков вызываемых ими заболеваний у мелких жвачных животных осложняет диагностику оспы овец и оспы коз в целом. Так, например, дифференциация данных заболеваний от нодулярного дерматита КРС (вирус кожной бугорчатки) на основании только клинических данных практически невозможна и дальнейшая разработка лабораторных методов видовой идентификации вирусов оспы животных очевидна. Как показали недавние исследования, идентичность полных нуклеотидных последовательностей генома каприпоксвирусов составляет 97%. Чрезвычайно близкое родство не позволяет различать каприпоксвирусы вирусологическими и серологическими методами. Видовую дифференциацию каприпоксвирусов до недавнего времени удавалось проводить только рестрикционным картированием или секвенированием геномной ДНК. В то же время эпизоотологические наблюдения показали, что оспа возникала неоднократно среди коз, привитых против оспы овец, в то время как заболевания среди вакцинированных овец не регистрировали. В связи с этим изучение иммунобиологических характеристик вакцинных и вирулентных штаммов вирусов оспы овец и оспы коз имеет очевидное практическое значение.

При генерализованной ВОО- и ВОК-инфекции наиболее быстрым и подтверждающим методом является ПЦР или визуализация типичных вирионов возбудителей оспы методом просвечивающей ЭМ в комбинации с исходной картиной клинических признаков. Вирионы каприпоксвирусов имеют выраженные отличия от других поксвирусов, обычно инфицирую-

щих овец и коз, — парапоксвирусов. Как было рассмотрено ранее, типичные представители парапоксвирусов — вирус контагиозного пустулёзного дерматита (эктимы) овец и коз (орф).

Преципитирующий антиген ВОО и ВОК может быть идентифицирован с помощью РДПА при использовании для анализа материала биопсии, однако из-за низкой чувствительности и перекрёстных реакций с парапоксвирусами этот тест больше не рекомендуется OIE. Антигены ВОО и ВОК выявляют также в культуре клеток, применяя МФА или метод иммунопероксидазного окрашивания. Стандартный тест по нейтрализации вируса наиболее специфичный из серологических методов анализа, но имеет ограничения по чувствительности в случаях, когда уровень вируснейтрализующих АТ у инфицированных животных незначителен. Выявление специфическими АТ антигена p32 у каприпоксвирусов методом вестерн-блоттинга считается специфичным и чувствительным, но дорог и трудоёмок (OIE). В Российской Федерации разработаны сэндвич-варианты ИФА для детекции иммунодоминантных антигенов ВОО и ВОК. Кроме того, разработаны методы ПЦР в реальном времени для идентификации уникальных фрагментов геномов данных вирусов.

Во всех случаях в Российской Федерации при подозрении на оспу овец и оспу коз исследования проб проводят комплексным методом, т.е. путём заражения культуры клеток (гонад козы, ВНК-21), определением специфической активности в серологических реакциях, постановкой ПЦР и в отдельных случаях биопробой.

Профилактика и меры борьбы. В основе специфической профилактики применяют живые культуральные вакцины. Аттенуированные нереверсибельные штаммы были получены пассированием в культурах клеток почки ягнят или при использовании первичной культуры и субкультуры тестикулярных клеток ягнят.

Литература

1. *Лихачев Н.В., Борисович Ю.Ф.* Биологические свойства возбудителя оспы // Ветеринария. — 1964. — № 7. — С. 12–15.
2. *Львов Д.К., Щелканов М.Ю.* Поксвирусы (*Poxviridae*) // В кн.: Медицинская вирусология. Руководство / Ред. Д.К. Львов. — 2008. — С. 284–291.
3. *Оспа* овец и оспа коз. Руководство OIE. Гл. 2.7.14. — 2012. — С. 1055–1066.
4. *Сергеев В.А., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И.* Вирусы и вирусные вакцины. — М., 2007. — С. 283–291.

2.4.1.3.3. Прионные болезни животных (см. пар. 1.2.2.6.3, 2.3.11.4.1) (*Кальнов С.Л., Верховский О.А., Алипер Т.И.*)

Скрепи. Среди прионных болезней животных скрепи овец (*Ovis aries*) имеет самую длительную историю, начиная с момента обнаружения её клинических признаков в XVIII в. и до настоящего времени. Среди многочисленных первоначальных названий данного заболевания сегодня в научном сообществе принято шотландское слово «скрепи» (scrapie), означающее тенденцию тереться о деревья, кусты, изгороди и т.п. у овец и представляющее характерное проявление первичных признаков болезни у поражённых животных (т.н. *почесуха овец*). В течение многих лет этиология скрепи, приносящего колоссальные убытки овцеводству стран Европы, и в особенности Великобритании (отход овцематок составлял более 10%), была неясна. Только в 1934 г. ввели гомогенат спинного мозга, полученный от заражённой овцы, здоровым животным и после длительного (14–22 мес.) инкубационного периода впервые вызвали экспериментальное скрепи у овец [47]. В 1959 г. было продемонстрировано экспериментальное заражение скрепи коз, естественное скрепи у этих животных и наконец доказана однозначно инфекционная природа данного летального заболевания. В 1961 г. в опытах по передаче инфекционного агента скрепи — PrPsc — мышам, хомякам, другим лабораторным и домашним животным была доказана трансмиссивность губкообразных изменений в мозге животных и введен нозоологический термин ТГЭ. В 1998 г. впервые были описаны вакуоли в перикарионе клеток вентральных рогов спинного мозга у овец, больных скрепи, и этот характерный признак оказался общим для всех установленных прионных болезней, или ТГЭ [13, 15].

J. Griffiths (1967) впервые выдвинул идею о протеиновой природе инфекционного агента

скрепи, но только через 15 лет Стэнли Прузинер описал агент как инфекционную белковую частицу и ввёл термин *прион* (от англ. *prion* — аббревиатура от *proteneceous infectious agent*) [10–12, 21, 35].

Клинические признаки болезни, патогенез, пути горизонтальной и вертикальной передачи, межвидовые барьеры и другие молекулярно-биологические и генетические аспекты этой болезни детально описаны в отечественной литературе С.С. Рыбаковым [4]. В данном разделе следует обратить внимание на то, что основной клинический признаком всех прионных болезней животных — атаксия, проявляющаяся в виде некоординированной походки, гиперметрии, бега рысью или «кроличьих прыжков». На последней стадии заболевания скрепи животные не могут передвигаться из-за развития паралича задних конечностей. У фермеров и ветеринарных врачей США существует диагностический т.н. «тест грузовика» (от англ. *truck test*), когда водитель, перевозящий овец в фургоне, резко тормозит и затем выявляет животных, которые не смогли подняться на ноги.

Значительный объём экспериментальных данных, полученных изначально, при исследовании скрепи овец был использован для анализа летальных прионных болезней человека, и в первую очередь для разработки доклинической диагностики нвБКЯ в крови и биопсийном материале. В 1998 г. были получены данные об уникальной способности фосфорно-вольфрамовой кислоты селективно связывать аномальную форму приона золотистого хомячка [10, 11]. Данный подход был использован для выявления PrPd у людей с новой формой БКЯ и у овец, инфицированных скрепи. Оригинальный метод, сводящий к минимуму ошибки при выявлении аномальной формы прионов (использовавших свойство PrPd формировать нерастворимые, высокомолекулярные агрегаты молекул, которые можно селективно задержать и сконцентрировать на фильтрах, таких как нитроцеллюлозные или ацетатцеллюлозные мембраны), стал использоваться во многих лабораториях. Высокочувствительный и простой метод, позволяющий избежать обязательную длительную процедуру предобработки образцов протеиназой К и SDS-ЭФ с последующим иммуноблотом, позволил надёжно выявлять в доклинической стадии патогенные прионные изоформы в 15 мкг/мл исходного гомогената мозга овец, инфицированных натуральной скрепи или «экспериментальной» ТГЭ КРС [4].

В 2000 г. впервые продемонстрировали, что возможно передать инфекционный прион «коровьего бешенства» через кровь от экспериментально заражённой ТГЭ КРС овцы донору на стадии бессимптомного развития заболевания [14]. Исследования показали также возможность гемотрансфузионного распространения заболевания. Кровь от овец, заражённых скрепи и экспериментально индуцированной у них ТГЭ КРС, после трансфузии животным вызывала прионное заболевание с характерными клиническими проявлениями скрепи овец. Подобные эксперименты были также успешно осуществлены на хомяках, мышах, обезьянах с использованием различных компонентов крови, а также мочи и слюны в качестве инфекционного материала. После того как в Великобритании были достоверно зафиксированы случаи заражения новым вариантом БКЯ через кровь, данные исследования приняли глобальный характер. Следует подчеркнуть, что вероятность такого заражения мала вследствие чрезвычайно низкой концентрации PrPsc в крови. В настоящее время проблема создания диагностической системы, основанной на детекции инфекционного начала ТГЭ (PrPsc) в крови, остаётся неразрешимой, но существует ряд методов и разработок, позволяющих приблизиться к решению этой задачи. Принцип большинства данных разработок основан на следующих свойствах PrPsc: а) специфическое связывание PrPsc с определёнными лигандами; б) способность PrPsc образовывать агрегаты; в) способность экзогенного PrPsc инициировать конверсию PrPc (естественного происхождения и рекомбинантного) в патологическую конформацию. Используют также специфические физические свойства PrPsc [43]. Названные подходы позволяют избежать стандартной обработки образцов тканей протеиназой К, бесполезной в случае атипичных (протеазочувствительных,

PrP sens) форм ТГЭ, обнаруженных совсем недавно.

В США и странах Европы «золотым стандартом» для подтверждающей диагностики скрепи остаётся ИГХ-тест, обязательный после обследования с помощью ИФА образцов мозга или биопсийного материала III в. и/или тканей эпителия прямой кишки овец [30, 32, 33, 36, 40–42, 44]. В Российской Федерации успешно разработан и апробирован ИГХ-тест, на основе МАТ, полученных к рекомбинантным белкам прионов овцы, КРС, человека и оленей [3]. МАТ имеют активность, достаточную для специфического окрашивания протеазорезистентных скоплений прионных белков, не только в тканях мозга овец и КРС, поражённых губкообразной энцефалопатией, но и в препаратах мозга других животных и человека [3].

На ранних стадиях заболевания скрепи необходимо дифференцировать от прогрессирующей пневмонии, вызываемой вирусом меди-висна, псевдобешенства, бешенства, листериоза, кетоза, экзопаразитов, отравления химическими веществами и ядовитыми растениями.

Искоренение скрепи — крайне сложная задача, так как инфекция имеет скрытый инкубационный период, длящийся несколько лет, инфицированные животные не имеют иммунного ответа на этиологический агент PrPsc, обладающий к тому же необычайной устойчивостью к химико-физическим воздействиям и сохраняющимся в почве в течение многих лет. Установленная в недавние годы трансмиссия скрепи по горизонтали и вертикали, отсутствие в нашей стране генетически устойчивых пород животных создают опасность преодоления межвидовых барьеров прионными агентами (PrPsc, PrPres, PrPsens) и возникновения новых форм ТГЭ.

Хроническая изнуряющая болезнь (ХИБ, или CWD — от англ. *chronic wasting disease*). В настоящее время существует два основных мнения о потенциальной угрозе дальнейшего географического распространения ТГЭ, и в первую очередь ТГЭ КРС, как и возможности полного искоренения (эрадикации) данной болезни. С одной стороны, статистические анализы ЕС и OIE указывают лишь на отдельные и относительно редкие случаи заболевания в странах, где болезнь изначально была выявлена (Великобритания, Ирландия и др.), после введения международных правил и мер по контролю, мониторингу и надзору ТГЭ КРС (1976–2001). Эти данные обнадёживают снижением рисков ТГЭ КРС в мире и предполагают возможное искоренение заболевания в скором будущем. С другой стороны, имеются сообщения о новых случаях ТГЭ у животных, рождённых в странах, где жёсткий запрет на рециркуляцию субпродуктов мясного происхождения был введён давно. Недавно было доложено о новых случаях ТГЭ КРС в странах Восточной Европы, а также о новом «штамме», виде возбудителя ТГЭ КРС в ряде стран Европы и США. Исходя их этих наблюдений, очевидно, что для результативного надзора в странах СНГ и Монголии над всеми видами ТГЭ КРС, а также других видов ТГЭ, включая скрепи и ХИБ диких копытных (*Cervidae*), необходимо усиление диагностики данных заболеваний с использованием надёжных тест-систем. Ещё более необходима для мониторинга ТГЭ заболеваний у диких и домашних животных разработка надёжных тестов для доклинической (прижизненной) диагностики инфекционной формы прионов, а именно, выявление PrPd в крови. Разработка методов выявления ТГЭ в Российской Федерации и СНГ осложняется не только вариабельностью вновь открываемых прионовых изоформ, но и высоким генетическим разнообразием экономически значимых видов жвачных животных. Данные обзора, приведённые ниже, свидетельствуют как о сложности проблемы, так и о новых возможных путях её технологического решения.

Патогенез ТГЭ связывают с конформационным переходом нормального клеточного белка приона PrPc в его аномальную, т.н. «скрепиподобную», изоформу PrPsc [27]. Если нормальный клеточный белок PrPc является мономером, обогащённым α-спиральными структурами, то его PrPsc конформер характеризуется увеличенным содержанием β-структур, частичной устойчивостью к протеолизу и способностью к агрегации в амилоидные фибриллы и/или «бляшки».

Несмотря на неполную изученность и противоречивость данных о природе патогенного агента ТГЭ, всё возрастающее количество результатов экспериментов указывает на справедливость т.н. гипотезы «только белок» (дословный перевод с англ. — protein-only hypothesis), согласно которой единственным инфекционным патогеном является собственно прионовый белок PrPsc. Предполагается, что инфекционный белок PrPsc самовоспроизводится благодаря уникальному механизму индукции преобразования нормальных клеточных прионных белков PrPc, при контакте с аномальной изоформой того же белка, в последующие инфекционные молекулы PrPsc. Несмотря на прогресс в понимании патогенеза ТГЭ, остаются обескураживающими два феномена данного процесса. Во-первых, это существование множественных ТГЭ фенотипов (прионовых «штаммов») внутри одних и тех же видов млекопитающих и, во-вторых, наличие молекулярных барьеров, контролирующих межвидовую передачу (трансмиссию) заболеваний [13, 45]. Эти неизученные барьеры трансмиссии и механизмы их преодоления рассматриваются как основной фактор угрозы здоровью общества и опасность новых вариантов передачи ГКЭ КРС (коровьего бешенства) через варианты болезни Крейтцфельдта—Якоба человеку [14].

ХИБ, описанная впервые в 1967 г., была идентифицирована как ТГЭ, или прионная болезнь, поражающая как свободных диких копытных, так и содержащихся в неволе [48, 49]. Известно три вида подверженных ХИБ оленей Северной Америки: мулоподобный олень (*Odocoileus hemionus*), белохвостый олень (*O. hemionus virginianus*) и олень Скалистых гор (*Cervus elaphus nelsoni*) [39–41]. Недавно был выявлен ещё один такой вид — лось (*Alces alces*) [1, 2, 5, 28, 38]. Установлено, что ХИБ свободно передаётся восприимчивым видам диких копытных по горизонтали при прямом или непрямом контакте, несмотря на высокую генетическую вариабельность внутри и между видами [30]. Известно, что генетический полиморфизм гена Prnp, кодирующего нормальный белок приона PrPc, определяет контроль над восприимчивостью и инкубационным периодом двух «штаммов» возбудителя классической скрепи овец [19] и опосредует контагиозность недавно открытого «штамма» прионов Nor98 [31].

У диких копытных относительно низкое распространение и продолжительный инкубационный период ассоциированы с полиморфизмом кодона 132 в гене Prnp оленя Скалистых гор [16, 17, 32]. Сниженная предрасположенность к ХИБ ассоциирована у мулоподобного оленя с полиморфизмом кодона 225 [22, 23], а у белохвостого оленя — с кодоном 96 указанного гена [24, 33].

Список чувствительных к ХИБ других диких копытных, их генотипы, пермиссивные для болезни, неизвестны. Хотя считается недоказанной инфекционность агентов ХИБ для КРС Северной Америки и человека, остаются также неизвестными ареал носителей (переносчиков) ХИБ среди других жвачных, количество «штаммов» ХИБ и истинное географическое распространение данной инфекционной болезни вне Северной Америки. Кроме того, неизвестная вариабельность последовательности аминокислот в белке PrPc диких копытных может затруднять выявление инфекционных конформеров данных прионов иммунологическими методами, использующими специфические МАТ, связывающиеся, в свою очередь, с эпитопами белковых структур.

Клинические признаки включают сильное изнурение животных, потерю веса, обильное слюновыделение, атаксию, глухоту, общую слабость и изменения в поведении и координации движения («вертячка», т.е. движение по кругу).

Гистологическими исследованиями во всех случаях выявляют губкообразные изменения в головном мозге (в области обекса), вакуолизацию нейронов и их дегенерацию. Болезнь от оленей удалось экспериментально передать оленям, норкам, хорькам, козам и беличьим обезьянам. В США известен случай с летальным исходом одновременного заболевания новым вариантом БКЯ однояйцевых близнецов, охотников, употреблявших в пищу оленину в виде сырокопчёных колбас собственного изготовления.

Исследования полиморфизма генов и prnp у диких копытных (*Cervidae*) *России.* Установ-

ление потенциальных рисков возникновения и распространения ТГЭ у диких животных России, СНГ, Монголии и других сопредельных стран осложняется широким видовым разнообразием диких копытных сем. *Cervidae*, населяющих огромную географическую территорию. Без базовой информации о частоте встречаемости определённых prnp-генотипов у этих видов и без разработки метода оценки потенциальной межвидовой трансмиссии ХИБ *in vitro* возникновение и распространение ХИБ не может быть своевременно выявлено и проконтролировано. Кроме того, если летальность прионовых «штаммов» диких копытных Северной Америки для КРС и людей остаётся под вопросом, ничто не гарантирует аналогичного выявления в Российской Федерации, СНГ и соседних регионах новых типов возбудителей ХИБ, контагиозных для КРС и человека [46–48].

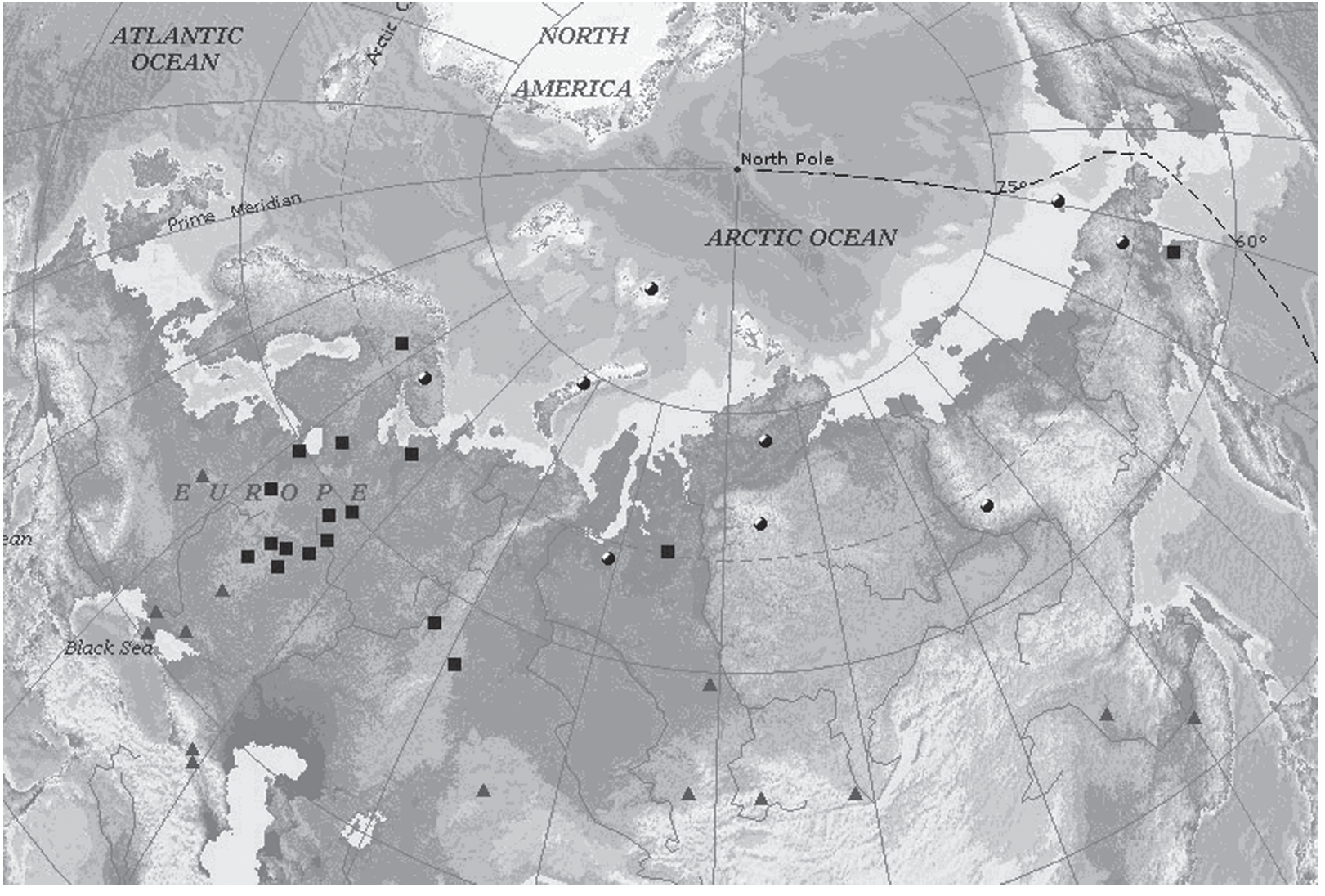
В России системные молекулярно-генетические исследования филогении диких копытных были начаты лишь в последнее десятилетие. В Институте экологических и эволюционных проблем им. А.Н. Северцова РАН предыдущие исследования морфологии копытных были недавно дополнены анализом нуклеотидных последовательностей генов сДНК и ПЦР-СП. Таксонометрические исследования были проведены для семейства копытных, используя сравнительный анализ нуклеотидных последовательностей генов рмтРНК и аминокислотных последовательностей ряда белков: рибонуклеаз, казеинов и др. Эти исследования были выполнены для установления родственных связей между семействами оленьих (*Cervidae*), полорогих (*Bovidae*), кабарговых (*Moschidae*) и вилороговых (*Antilocapridae*) на молекулярном уровне [1–6, 29]. Аналогичные подходы использованы для выявления генетической близости оленей Северной Америки, подверженных инфицированию ХИБ, и оленей, лосей России и СНГ. Результаты указанных экспериментов становятся основой для системных исследований prnp генотипов близкородственных видов диких копытных.

В настоящее время практически ничего неизвестно о существовании ХИБ на территории Российской Федерации и СНГ. Данный факт объясняется незначительным количеством выборочных диагностических исследований на ХИБ и отсутствием соответствующих чувствительных тестов для мониторинга болезни диких копытных России. Существует также потенциальный риск трансмиссии данной болезни в Россию через контакт с импортированными копытными или через других животных, находившихся в контакте с инфицированными дикими копытными. Так, в пограничной с Россией Корее были выявлены случаи ХИБ среди оленей, импортированных из Канады [26]. Возможное близкородственное скрещивание импортированных оленей, инфицированных ХИБ, с местными видами копытных представляет реальную опасность для проникновения заболевания в Российскую Федерацию. В 1997 г. в Корею были импортированы 93 оленя (среди них инфицированные ХИБ животные), и анализ прионовых инфекций в 2001–2004 гг. среди данной группы канадских оленей и обитающих рядом корейских оленей выявил новые случаи ХИБ у копытных.

Таким образом, сохраняется потенциальный риск возникновения и распространения ХИБ в Российской Федерации по следующим причинам: не выявлены эндемики ХИБ среди диких копытных России; не определены спорадические случаи ТГЭ у жвачных и диких копытных; возможно инфицирование оленей и лосей в результате контактов с завезёнными животными или мигрирующими близкородственными видами копытных (например, из Польши, Кореи, Китая, Монголии и др.).

Исследования полиморфизма генов прионовых белков копытных считаются ключевыми для оценки угрозы возникновения ХИБ в России.

ТГЭ КРС имеет широкий спектр хозяев и, возможно, передалось домашним кошкам, другим кошачьим, жвачным, приматам в зоологических садах. Изначально выявление аномальной формы приона (PrPd, PrPCWD) было показано для мулоподобного оленя, белохвостого оленя и оленя-вапити в отдельных регионах США, равно как и экспансия ХИБ в Канаду и страны Азии и Европы. В этой свя-



▲ Благородный олень (*Cervus elaphus*) ■ Северный олень (*Rangifer tarandus*) ● Лось (*Alces alces*)

Рис. 2.4.4. Точки сбора образцов семейства оленьих (*Cervidae*) в России

зи в рамках Международного проекта ТГЭ для научных коллективов Российской Федерации были определены следующие задачи по изучению ХИБ:

- увеличение коллекции образцов тканей от КРС и диких копытных из различных регионов СНГ и России; молекулярное типирование генов прионов копытных;
- выявление генотипов прионов группы риска по ХИБ у оленей, лосей и других диких копытных в Российской Федерации и СНГ; установление генотипов, чувствительных к инфицированию возбудителем ХИБ, и выявление вариабельности прионовых белков в субпопуляциях семейства оленьих;
- проведение ИГХ- и ИФА-тестирования ХИБ копытных;
- получение рекомбинантных прионных белков оленьих, разработка антигенов и АТ для специфического выявления прионов диких копытных.

Главными подходами этих исследований, впервые проведённых в мире на территории России, были методы генотипирования prnp диких копытных, а также секвенирование и анализ их ДНК, которые включали: сбор образцов копытных; подготовку тканей для ИГХ; ПЦР, секвенирование и филогенетический анализ генов prnp; ультраструктурный ЭМ-анализ.

В период исследований банк тканей оленьих был пополнен 350 образцами доминирующих видов оленей и лосей Российской Федерации, включая следующие подвиды диких полорогих копытных европейской части России и Сибири: благородный олень (*Cervus elaphus*), пятнистый олень (*Cervus nippon*), северный олень (*Rangifer tarandus*), изюбрь (*Cervus elaphus sibiricus*) и лось (*Alces alces*) (рис. 2.4.4).

Полученные данные подтвердили более ранние предварительные результаты, что вариабельность фрагмента гена PrP у лосей, населяющих северо-восточный сибирский ареал, значительно выше установленной для лосей европейской части Российской Федерации. Кроме того, для данной выборки изучена изменчивость контрольного локуса мтДНК и получено подтверждение более высокой вариабельности у подвидов лосей Сибири. Эти впервые полученные экспериментальные данные достоверно выявили тот факт, что большинство особей в популяции лосей, населяющих Российскую Федерацию, принадлежат к т.н. *группе высокого риска заболеваемости ХИБ копытных*. Далее было показано, что среди подвидов изюбрей России (ближайших родственников североамериканских оленей) доминируют особи, гомозиготные по мутации в позиции 132 аминокислотной последовательности гена PrP, что также относит их к высокой группе риска по заболеваемости ХИБ.

Для прионных заболеваний жвачных парнокопытных (*Ruminantia*) установлена определённая зависимость между полиморфизмом гена PrP с восприимчивостью к заболеванию и продолжительностью инкубационного периода [12]. Выявлены мутационные позиции, связанные с восприимчивостью к заболеванию. Так, например, для оленей-вапити — это в первую очередь аминокислотная позиция 132 [32, 33], а для лося — 209 [20]. Сегодня ведутся исследования полиморфизма разных видов диких копытных с целью выявить особенности полиморфизма гена PrP. До недавнего времени копытные, обитающие на территории России, в этом плане не исследовались. Было неизвестно, насколько изменчивость по данному гену сопряжена с генетической вариабельностью других фрагментов генома.

Исходя из этого была сформулирована основная цель исследований: впервые изучить изменчивость гена PrP у лося и изюбря на территории России и сопоставить её с вариабельностью мтДНК (на примере наиболее изменчивого фрагмента мтДНК — контрольного региона). Сравнение полиморфизма гена PrP у лосей из разных частей ареала, расположенных на территории России, показало региональные отличия по этому показателю (табл. 2.4.5).

Таким образом, изменчивость по исследованному фрагменту гена PrP у лосей, обитающих на северо-востоке России, существенно выше, чем у лосей из европейской части России.

Данные научной литературы [18] и результаты отечественных исследований по изменчивости мтДНК показывают, что лоси восточной части Евразии генетически близки лосям Се-

Таблица 2.4.5

Показатели вариабельности гена PrP и контрольного региона мтДНК у лосей из разных регионов России

Регион РФ	Количество образцов	nA, количество аллелей	Количество синонимичных/несинонимичных замен	Длина фрагмента, полученного с прямым и обратным праймерами, п.н.о.	nH, количество гаплотипов контрольного региона мтДНК (464 п.н.о.) (nVS)
Европейская часть	40	1 (0)	0/0	800	5 (9 vs)
Западная Сибирь	19	2 (1)	1/0	(790) 500	18 (30 vs)
Восточная Сибирь	36/21	3 (5)	5/1	600–700	8 (27 vs)

верной Америки. Предполагается, что на границе плейстоцена-голоцена через Берингию происходил обмен животными и соответственно существовал поток генов между этими континентами. Если в природе ХИБ была распространена среди лосей Америки (и, возможно, Берингии) ещё в древности, то селективный отбор мог способствовать закреплению позитивной мутации (I209) среди лосей этих регионов. Популяция лосей из Западной Сибири занимала промежуточное положение. Таким образом, на примере лосей было показано существование определённой корреляции между изменчивостью митохондриального генома и вариабельности гена PrP.

Большая часть лосей, обитающих на территории России, по структуре гена PrP относится к группе повышенного риска заболевания ХИБ.

Оценка полиморфизма гена PrP у изюбрей (*Cervus elaphus sibiricus*) из разных частей ареала на территории России. К настоящему времени получены данные, позволившие предположить, что олени, гомозиготные по L132 PrP, могут быть более устойчивыми к ХИБ, а также иметь более продолжительный инкубационный период, чем животные, гомозиготные по M132, или гетерозиготные [16, 32, 39].

Анализ выборки 43 маралов из Алтайского питомника и из дикой популяции показал, что у всех исследованных образцов, кроме одного дикого марала, содержался M132. Для фрагмента D-петли мтДНК длиной 464 п.н.о. в исследованной выборке из 19 образцов марала из Западной Сибири выявлено 30 вариабельных сайтов, описано 18 гаплотипов. Результаты отечественных исследований показывают, что вариабельность контрольного региона мтДНК у марала существенно выше вариабельности гена PrP. Это в целом соответствует отличиям в скорости мутирования этих двух фрагментов ДНК: некодирующий фрагмент мтДНК – контрольный регион, является одним из наиболее быстро мутирующих фрагментов генома млекопитающих (рис. 2.4.5). В то же время в выборке животных из Западной Сибири было отмечено, что аллель PrP-T встречен у двух образцов, входящих в одну и ту же гаплогруппу по фрагменту контрольного региона мтДНК.

Таким образом, и для изюбрей и маралов, обитающих на территории России, было показано, что преобладание особей, гомозиготных по мутации в позиции 132 PrP, свидетельствует о высокой степени риска заболеваемости ХИБ.

Повышенная восприимчивость к ХИБ определяется несколькими генетическими факторами, включающими генетическую изменчивость внутри prnp кодирующего участка и ассоциированных генотипов, генетическую вариабельность регуляторных регионов prnp, комбинацию качественных и количественных влияний генетической изменчивости внутри кодирующих и регуляторных регионов prnp, а также вариабельность других генов [37]. Не всегда мутации по критическим позициям согласуются с восприимчивостью к заболеванию ХИБ [9, 34]. У диких копытных, в первую оче-

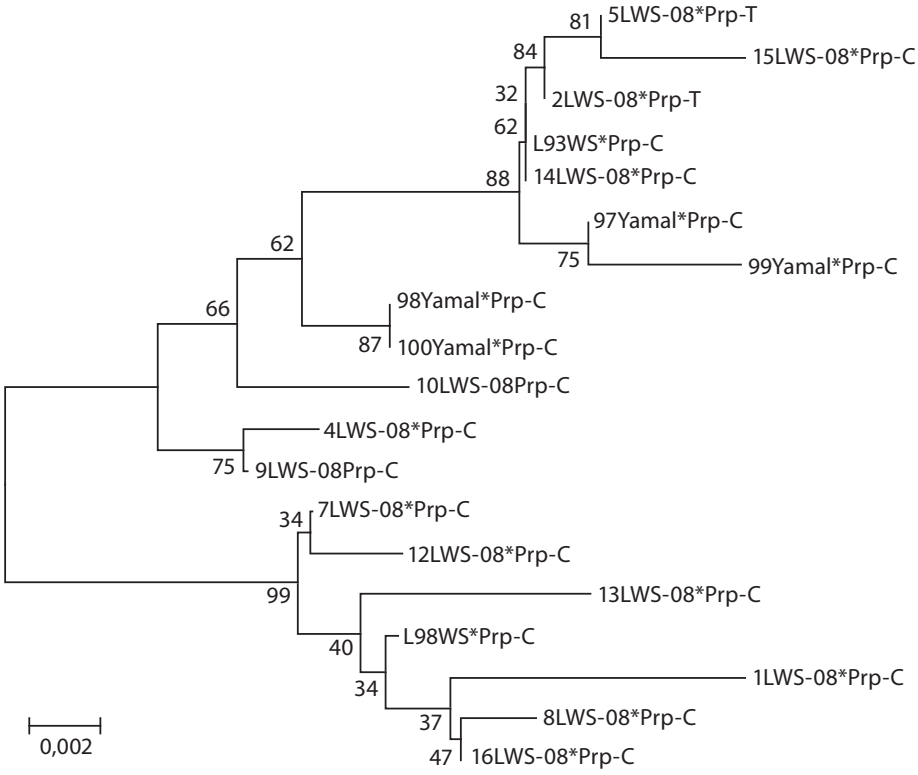


Рис. 2.4.5. Дендрограмма (NJ-алгоритм) нуклеотидных последовательностей D-петли (464 п.н.о.) мтДНК маралов (*Cervus elaphus sibiricus*) Западной Сибири

редь — оленьих (*Cervidae*), эти аспекты малоизучены. Накопление новых данных об изменчивости гена prnp в разных популяциях оленей, с особым вниманием к статистике о доли здоровых и больных особей с разными генотипами, позволит выявить наиболее значимые аспекты этой проблемы. Характер изменчивости контрольного региона мтДНК у изюбрей и маралов в целом согласуется с изменчивостью аллельных вариантов гена PrP. Для ряда гаплотипов мтДНК выявлена сопряжённость с определенными аллелями PrP.

Таким образом, у маралов, так же как и у лосей, более высокая изменчивость митохондриального генома сопряжена с более высоким полиморфизмом гена PrP.

В заключение следует отметить, что в США ежегодно идентифицируют и «безопасно уничтожают» (сжигают) трупы десятков тысяч оленей, поражённых ХИБ, а пастбища неоднократно обрабатывают дезинфицирующим раствором (гипохлоритом натрия). Несмотря на эти меры, все попытки искоренения ХИБ остаются неудачными.

Губкообразные энцефалопатии других животных. Подробно прионные инфекции экзотических диких животных (установленные в единичных случаях) детально описаны в монографии [4], поэтому в данном разделе коротко отметим следующие наблюдения. В течение периода 1986–1992 гг. было выявлено 15 случаев губкообразной энцефалопатии (ГЭ) у животных, содержащихся в неволе (заповедниках и зоопарках): ньялы, сернобыка, аравийского орикса, большого куду, южноафриканской антилопы. Животные до 1988 г. получали мясокостную муку в качестве кормовой добавки, и хотя после 1988 г. потомству указанных антилоп не скармливали мясокостную муку, пять из них заболели ГЭ, подтверждая горизонтальный и вертикальный пути трансмиссии прионов.

Особенности патогенеза ГЭ антилоп следующие:

- процент заболевших куду был значительно выше, чем у заболевшего КРС;
- клинические признаки более выражены, характерен короткий инкубационный период; в ряде случаев он составлял несколько дней;
- заболевают особи в более молодом возрасте, чем при ГЭК, т.е. они более чувствительны к прионным агентам (скрепи или ГЭК, содержавшихся в мясокостной муке);
- у экзотических животных межвидовой барьер слабее.

Трансмиссивная энцефалопатия норок (ТЭН, или ТМЕ — от англ. transmissible mink encephalopathy) встречается только на фермах по их разведению. В странах Европы, США и Канады смертность животных от ТЭН очень высока и достигает 100% взрослого поголовья. Клинические признаки: сонливость, нарушение координации движения, агрессивность, далее истощение и смерть. Инкубационный период 8–12 мес. Клинические признаки ТЭН отмечались у норок в звероводческих хозяйствах России, но не были подтверждены достоверными методами диагностики. Инфицирование происходит при скармливании мясопродуктов, содержащих агенты скрепи и/или ГЭК. При возникновении вспышки ТЭН проводится уничтожение всех поражённых норок и потомства, полученного от самок-каннибалов. ТЭН относится к «терминальным ГЭ», не представляющим угрозы инфицирования человека через пищевые цепи.

Случаи выявления ГЭ у представителей семейств кошачьих (*Felidae*), собачьих (*Canidae*), страусовых (*Struthionidae*), а также кур и обезьян являются единичными, не имеют экономического значения, равно как не представляют серьёзной угрозы трансмиссии данных форм ГЭ в пищевые цепи человека [4].

В заключение следует отметить новые важные аспекты современного состояния диагностики и профилактики прионных болезней человека и животных. В связи со вступлением Российской Федерации в ВТО в 2012 г. ветеринарные и медицинские службы России должны привести обязательные санитарно-эпидемиологические мероприятия в соответствие со стандартами ВТО.

В случае с ТГЭ животных каждое животное старше 18 мес., направляемое для мясопереработки, подлежит обязательному постмортальному анализу на наличие прионных возбудителей в образцах головного мозга, а теперь и в мышечных тканях. Данные стандарты должны привести к масштабированию как исследований ТГЭ, так и к интенсификации мониторинга ГЭК в России и развитию современных национальных методов диагностики прионных инфекций человека и животных.

Литература

1. *Звычайная Е.Ю.* Филогения рода Capra (Bovidae, Artiodactyla): морфологический и молекулярно-генетический аспекты: Дис. ... канд. биол. наук. — М., 2008. — 25 с.
2. *Звычайная Е.Ю., Холодова М.В., Сорокин П.А. и др.* Распределение гаплотипов контрольного региона мтДНК и аллелей ядерного гена PrP в изолированной популяции марала (Cervus elaphus sibiricus) // В сб.: Матер. конф. «Современные проблемы зоо- и филогеографии млекопитающих». — М.: КМК, 2009. — С. 35–37.
3. *Покидышев А.Н.* Молекулярно-биологическая характеристика рекомбинантного прионного белка крупного рогатого скота (Bos Taurus): Дис. ... канд. биол. наук. — М., 2009. — С. 88–120.
4. *Рыбаков С.С.* Скрепи и другие прионные болезни животных и человека. — Владимир: Фолиант, 2003. — С. 24–37.
5. *Холодова М.В., Колпащиков Л.А., Кузнецова М.В. и др.* Генетическое разнообразие диких северных оленей (Rangifer tarandus) Таймыра: анализ полиморфизма контрольного региона митохондриальной ДНК // Известия РАН. — 2011. — № 1. — С. 1–9. — (Сер. Биологическая).
6. *Холодова М.В.* Сравнительная филогеография: молекулярные методы, экологическое осмысление // Мол. биол. — 2009. — Т. 43. — № 5. — С. 910–917.
7. *Alper T., Gramp W.A., Clarke M.C.* Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid // Nature. — 1967. — V. 214. — P. 764–766.
8. *Baeten L.A., Powers B.E., Jewell J.E. et al.* A natural case of chronic wasting disease in a Free-ranging moose (Alces alces shirasi) // J. Wildl. Dis. — 2006. — V. 42. — P. 640–645.
9. *Baeten L.A., Powers B.E., Jewell J.E. et al.* A natural case of chronic wasting disease in a free-ranging moose (Alces alces shirasi) // J. Wildl. Dis. — 2007. — V. 43. — P. 309–314.

10. *Baskakov I.V.* Autocatalytic conversion of recombinant prion proteins displays species barrier // J. Biol. Chem. — 2004. — V. 279. — P. 586–595.
11. *Baskakov I.V., Legname G., Baldwin M.A. et al.* Pathway complexity of prion protein assembly into amyloid // J. Biol. Chem. — 2002. — V. 277. — P. 21140–21148.
12. *Baylis M., Goldmann W.* The genetics of scrapie in sheep and goats // Curr. Mol. Med. — 2004. — P. 385–396.
13. *Bruce M.E., Fraser H.* Scrapie strain variation and its implications. Current Topics // Microbiol. Immunol. — 1991. — V. 172. — P. 125–138.
14. *Bruce M.E., Will R.G., Ironside J.W. et al.* Transmissions to mice indicate that «New Variant» CJD is caused by the BSE agent // Nature. — 1997. — V. 389. — P. 498–501.
15. *Griffiths J.* Self replication and scrapie // Nature. — 1967. — V. 215. — P. 1043–1044.
16. *Hamir A.N., Gidlewski T., Spraker T.R. et al.* Preliminary observations of genetic susceptibility of elk (Cervus elaphus nelsoni) to chronic wasting disease by experimental oral inoculation // J. Vet. Diagn. Invest. — 2006. — V. 18. — P. 110–114.
17. *Hamir A.N., Gidlewski T., Spraker T.R. et al.* Preliminary observations of genetic susceptibility of elk (Cervus elaphus nelsoni) to chronic wasting disease by experimental oral inoculation // J. Vet. Lab. Diag. Invest. — 2006. — V. 18. — P. 110–114.
18. *Hundertmark K.J., Shields G.F., Udina I.G. et al.* Mitochondrial phylogeography of moose (Alces alces): late Pleistocene divergence and population expansion // Mol. Phylogen. Evol. — 2002. — V. 22. — № 3. — P. 375–387.
19. *Hunter N.* PrP genetics in sheep and implications for scrapie and BSE // Trends in Microbiology. — 1997. — V. 5. — P. 331–334.
20. *Huson H.J., Happ G.M.* Polymorphisms of the prion protein gene (PRNP) in Alaskan moose (Alces alces gigas) // Anim. Genet. — 2006. — V. 37. — P. 425–426.
21. *Jensen M.A., True H.L., Chernoff Y.O. et al.* Molecular population genetics and evolution of a prion-like protein in Saccharomyces cerevisiae // Genetics. — 2001. — V. 159. — P. 527–535.
22. *Jewell J.E., Conner M.M., Wolfe L.L., Miller M.W. et al.* Low frequency of PrP genotype 225SF among free-ranging mule deer (Odocoileus hemionus) with chronic wasting disease // J. Gen. Virol. — 2005. — V. 86. — P. 2127–2134.
23. *Jewell J.E., Conner M.M., Wolfe L.L. et al.* Low frequency of PrP genotype 225SF among free-ranging mule deer (Odocoileus hemionus) with chronic wasting disease // J. Gen. Virol. — 2005. — V. 86. — P. 2127–2134.
24. *Johnson C., Johnson J., Vanderloo J.P. et al.* Prion protein polymorphisms in white-tailed deer influence susceptibility to chronic wasting disease // J. Gen. Virol. — 2006. — V. 87. — P. 2109–2114.
25. *Jones E.M., Surewicz W.K.* Fibril conformation as the basis of species-and strain-dependent seeding specificity of mammalian prion amyloids // Cell. — 2005. — V. 121. — P. 63–72.
26. *Kim T.Y., Shon H.J., Joo Y.S. et al.* Additional cases of chronic wasting disease in imported deer in Korea // J. Vet. Med. Sci. — 2005. — V. 67. — P. 753–759.
27. *Kocisko D.A., Priola S.A., Raymond G.J. et al.* Species specificity in the cell-free conversion of prion protein to protease-resistant forms: a model for the scrapie species barrier // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1995. — V. 92. — P. 3923–3927.
28. *Kreeger T.J., Montgomery D.L., Jewell J.E. et al.* Oral transmission of chronic wasting disease in captive Shira's moose // J. Wildl. Dis. — 2006. — V. 42. — P. 640–645.
29. *Kholodova M.V., Prikhodko V.I.* Molecular genetic diversity of musk deer Moschus moschiferus L., 1758 (Ruminantia, Artiodactyla) from the northern subspecies group, Russian // J. Genetics. — 2006. — V. 42. — P. 783–789.
30. *Miller M.W., Williams E.S., Hobbs N.T. et al.* Environmental sources of prion transmission in mule deer // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — № 10. — P. 1003–1006.
31. *Moum T., Olsaker I., Hopp P. et al.* Polymorphisms at codons 141 and 154 in the ovine prion protein gene are associated with scrapie Nor98 cases // J. Gen. Virol. — 2005. — V. 86. — P. 231–235.
32. *O'Rourke K.I., Besser T.E., Miller M.W. et al.* PrP genotypes of captive and free-ranging Rocky Mountain elk (Cervus elaphus nelsoni) with chronic wasting disease // J. Gen. Virol. — 1999. — V. 80. — P. 2765–2679.
33. *O'Rourke K.I., Spraker T.R., Hamburg L.K. et al.* Polymorphisms in the prion precursor functional gene but not the pseudogene are associated with susceptibility to chronic wasting disease in white-tailed deer // J. Gen. Virol. — 2004. — V. 85. — P. 1339–1346.
34. *Perucchini M., Griffin K., Miller M.W. et al.* PrP genotypes of free-ranging wapiti (Cervus elaphus nelsoni) with chronic wasting disease // J. Gen. Virol. — 2008. — V. 89. — P. 1324–1328.
35. *Prusiner S.B.* Novel proteinatious infectious particles cause scrapie // Science. — 1982. — V. 216. — P. 136–144.
36. *Raymond G.J, Bosser A., Rayond L.D. et al.* Evidence of a molecular barrier limiting susceptibility of humans, cattle and sheep to chronic wasting disease // The EMBO J. — 2000. — V. 19. — P. 4425–4430.
37. *Seabury C.M. et al.* Molecular characterization of the rocky mountain elk (Cervus elaphus nelsoni) PRNP

putative promoter // J. Heredity. — 2007. — V. 98. — P. 678–686.
38. *Sigurdson C.J., Aguzzi A.* Chronic wasting disease // Biochim. Biophys. Acta. — 2007. — V. 1772. — P. 610–618.
39. *Spraker T.R., Balachandran A., Zhuang D. et al.* Variable patterns of distribution of PrPCWD in the obis and cranial lymphoid tissues of Rocky Mountain elk (Cervus elaphus nelsoni) with subclinical chronic wasting disease // Vet. Rec. — 2004. — V. 155. — P. 295–302.
40. *Spraker T.R., Miller M.W., Williams E.S. et al.* Spongiform encephalopathy in free-ranging mule deer (Odocoileus hemionus), white-tailed deer (Odocoileus virginianus) and Rocky Mountain elk (Cervus elaphus nelsoni) in north central Colorado // J. Wildl. Dis. — V. 33. — 1997. — P. 1–6.
41. *Spraker T.R., O'Rourke K.I., Gidlewski T. et al.* Detection of the abnormal isoform of the prion protein associated with chronic wasting disease in the optic pathways of the brain and retina of Rocky Mountain elk (Cervus elaphus nelsoni) // Vet. Pathol. — 2010. — V. 47. — P. 536–546.
42. *Tcherkasskaya O., Davidson E.A., Schmerr M.J. et al.* Conformational biosensor for diagnosis of prion diseases // Biotech. Lett. — 2005. — V. 27. — P. 671–675.
43. *Trieschmann L., Santos A.N., Kaschig K.* Ultra-sensitive detection of prion protein fibrils by flow cytometry in blood from cattle affected with bovine spongiform encephalopathy // Biomed. Central Biotechnol. — 2005. — V. 5. — P. 26.
44. *Vanik D.L., Surewicz K.A., Surewicz W.K.* Molecular basis of barriers for interspecies transmissibility of mammalian prions // Mol. Cell. — 2004. — V. 14. — P. 139–145.
45. *Williams E.S., Young S.* Chronic wasting disease of captive mule deer: a spongiform encephalopathy // J. Wildl. Dis. — 1980. — V. 16. — P. 89–98.
46. *Williams E.S., Young S.* Spongiform encephalopathy of Rocky Mountain elk // J. Wildl. Dis. — 1982. — V. 18. — P. 465–471.
47. *Williams E.S.* Chronic wasting disease // Vet. Pathol. — 2005. — V. 42. — P. 530–549.
48. *Williams E.S., Young S.* Chronic wasting disease of captive mule deer: a spongiform encephalopathy // J. Wildl. Dis. — 1980. — V. 16. — P. 89–98.

2.4.1.3.4. Болезнь овец Найроби (NSD) (см. пар. 1.2.2.5.4, 2.4.1.2.11)

(*Львов Д.К., Алипер Т.И.*)

Вирус болезни овец Найроби (NSDV — Nairobi sheep disease virus) впервые выделен R.E. Montgomery во время вспышки геморрагического гастроэнтерита среди коз и овец в 1910 г. в окрестностях Найроби (Кения) [3]. Известен случай лабораторного заражения. Заболевание сопровождалось лихорадкой, суставными болями. Вирус относится к сем. *Bunyaviridae* роду *Nairovirus*. Близок к вирусу Дугбе [4].

Клиническая картина у животных может значительно варьировать от лёгких случаев с 3–5-дневной лихорадкой до тяжёлых заболеваний с летальным исходом, сопровождающихся слизисто-гнойным дыханием, светло- или тёмно-зелёной водянистой диареей. Заболевание сопровождается абортами. На вскрытии обнаруживаются геморрагии в ЖКТ [5]. Особенно выраженные изменения отмечаются в слепой, ободочной кишках, сычуге. Летальность среди коз и овец достигает 90% [1, 2, 5].

Кроме Кении, вирус выделен в Уганде, ЮАР, Конго, Заире. Вирус многократно выделен от овец, коз и клещей родов *Rhipicephalus* и *Amblyomma*. Основным переносчиком является *Rh. appendicularis*. Эпизоотии среди овец и коз, вызванные этим вирусом, встречаются в полосе экватора — около 250 км к югу и 120 км к северу; от города Найроби на востоке до города Кисеньи (Демократическая Республика Конго) на западе [1, 2].

У людей при лабораторном заражении отмечаются лихорадка, суставные боли, лимфаденопатия.

Литература

1. *Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я.* Арбовирусы и арбовирусные инфекции. — М.: Медицина, 1989. — 335 с.
2. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В. и др.* Вирусные болезни животных. — М.: ВНИиТИБП, 1998. — С. 352–356.
3. *Karabotsos N.* Nairobi sheep disease // In: International Catalogue of Arboviruses. — San Antonio, Texas: Amer. Soc. Trop. Med. Hyg., 1985. — P. 723–724.
4. *Plyusnin A., Beaty B.J., Elliott R.M. et al.* Family Bunyaviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 725–740.
5. *Weinbren M.P., Gourlay R.N., Lumsden W.H. et al.* An epizootic of Nairobi Sheop disease in Uganda // J. Comp. Pathol. — 1958. — V. 68. — № 2. — P. 174–187.

2.4.1.3.5. Лихорадка Рифт-Валли (см. пар. 1.2.2.5.4, 2.3.10.1.3.8)

(*Львов Д.К., Алипер Т.И.*)

Вирус лихорадки Рифт-Валли (RVFV — Rift Valley fever virus) относится к сем. *Bunyaviridae* роду *Phlebovirus*. Впервые выделен Y.R. Daubney и соавт. в 1930 г. от новорождённого ягнёнка в тропической саванне к северу от оз. Найваша во время крупной эпизоотии среди овец в Кении [4].

Среди людей зарегистрирована спорадическая заболеваемость. Заражение происходит через укус комаров, при контакте с мясом и внутренностями погибших животных [1, 2].

Известны массовые эпизоотии среди овец и коз с абортами и летальностью до 10–30%, а среди новорождённых — до 100%. Циркуляция вируса выявлена в Кении, ЮАР, Зимбабве, Египте, Судане, ЦАР, Мозамбике, Уганде, Танзании, Анголе, Саудовской Аравии, Израиле, Иране. Заболевание может быть занесено и в другие районы, особенно в страны Средиземноморского бассейна и Юго-Западной Азии. Заражение может осуществляться через укус более 26 видов кровососущих насекомых, прежде всего комаров, а также мокрецов. Основным эпидемически значимым переносчиком является комар *Culex pipiens fatigans*. При кормлении этого вида на животном с вирусемией заражались до 87% комаров, с последующей биологической трансмиссией в 40% случаев. Другой активный переносчик — *Cx. antennatus* [1, 2, 3].

Природные очаги инфекции располагаются в Южной и Восточной Африке в лесах и кустарниково-луговых стациях. Каждые 5–15 лет в период дождевого сезона с обилием переносчиков инфекция распространяется в районы выпаса домашнего скота. Из диких позвоночных значение в поддержании очагов имеют некоторые виды антилоп.

Для заболевания у животных характерны некротический гепатит, гастроэнтерит, геморрагический диатез, аборты. При некоторых эпизоотиях погибало до 200 тыс. животных. Инкубационный период 24–72 ч. Гибель наступает через 24–48 ч после появления первых симптомов. На вскрытии обнаруживают некроз печени. Для профилактики используется вакцинация живыми и инактивированными вакцинами.

Литература

1. *Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я.* Арбовирусы и арбовирусные инфекции. — М.: Медицина, 1989. — 350 с.
2. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В. и др.* Вирусные болезни животных. — М.: ВНИиТИБП, 1998. — С. 107–111.
3. *Gad A.M., Hassan M.M., El Said S. et al.* Rift Valley fever virus transmission by different Egyptian mosquito species // Trans. Act. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 1987. — V. 81. — P. 694–698.
4. *Karabotsos N.* Rift Valley fever // In: International Catalogue of Arboviruses. — San Antonio, Texas: Amer. Soc. Trop. Med. Hyg., 1985. — P. 857–858.

2.4.1.3.6. Болезнь синего языка овец (см. пар. 1.2.2.5.11, 2.4.1.2.11)

(*Львов Д.К., Алипер Т.И.*)

Вирус синего языка овец (BTV — Bluetongue virus) впервые выделен J. Spruel в 1905 г. от овец в Южной Африке [2]. Вирус относится к сем. *Reoviridae* роду *Orbivirus* и включает 26 серотипов [1, 3–5]. Заболевания среди людей не зарегистрированы. Болеют козы, коровы, но преимущественно овцы. Эпизоотии известны во многих странах Африки, некоторых странах Европы (Португалии, Испании), Азии (Японии, Пакистане, Турции, Сирии, Иордании, Израиле, Индии), США. Вирус, помимо домашнего скота, многократно выделен от мокрецов *Culicoides pollidipennis* (Южная Африка), *C. varripennis* (США). Разные виды мокрецов передают различные серотипы BTV, например *C. sonorensis* — серотипы 10, 11, 13, 17 в Северной Америке, а *C. insignis* — серотипы 1–4, 6, 8, 12, 17, 19, 20 в Карибском бассейне, Центральной и Южной Америке [3].

Заболевание у овец характеризуется лихорадкой и поражением разных эпителиальных тканей (от гиперемии до некроза). Инкубационный период — около 7 сут. Заболевание может протекать в виде инаппарантной или лёгкой формы до молниеносной с летальным исходом через несколько дней.

В типичных случаях наблюдается лихорадка, гиперемия слизистых ротовой и носовой полостей. При прогрессировании симптоматики появляются слизисто-гнойный насморк, отёчность губ, изъязвление губ и ноздрей. Летальность 50–90%.

Литература

1. *Attoni H., Mertens P.P.S., Becnel J. et al.* Family Reoviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 541–637.
2. *Karabotsos N.* Bluetongue // In: International Catalogue of Arboviruses. — San Antonio, Texas: Amer. Soc. Trop. Med. Hyg., 1985. — P. 249–250.
3. *Maclachlan N.-J., Wilson W.C., Crossley B.M. et al.* Novel serotype of Bluetongue virus, Western North America // Emerg. Infect. Dis. — 2013. — V. 19. — № 4. — P. 665–666.
4. *Mertens P.P., Diprose J.* The bluetongue virus core: a nano-scale transcription machine // Virus Res. — 2004. — V. 101. — P. 29–43.
5. *Roy P.* Bluetongue virus: dissection of the polymerase complex // J. Gen. Virol. — 2008. — V. 89. — P. 1789–1804.
6. *Stuart D.J., Grimes J.M.* Structural studies on orbivirus proteins and particles // Curr. Top. Microbiol. Immunol. — 2006. — V. 309. — P. 221–244.

2.4.1.4. Вирусные инфекции лошадей (Perissodactyla: Equidae) и верблюдов (Tylopoda: Camelidae, Camelus)

(*Сологуб В.К., Власова Н.Н., Верховский О.А., Блинова Л.С., Алипер Т.И., Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Лошади — уникальный вид животных, относящийся одновременно и к т.н. *животным-компаньонам* (домашним любимцам) и к продуктивным сельскохозяйственным животным. На протяжении многих тысячелетий лошади служат верными спутниками и незаменимыми помощниками человека. В последние годы лошади всё чаще используются в спорте и для разнообразных развлечений.

В связи с тем что многие из лошадей представляют значительный коммерческий интерес и участвуют в многочисленных ежегодных выставках, аукционах, соревнованиях, необходимо строгое соблюдение ветеринарно-санитарных требований в целях недопущения возникновения и распространения инфекций животных. Эти требования регламентируются правилами OIE.

В списке наиболее значимых болезней лошадей OIE следующие вирусные болезни: африканская чума (АЧЛ), восточный энцефаломиелит (ВЭЛ) и западный энцефалит лошадей (ЗЭЛ), инфекционная анемия лошадей, грипп лошадей, инфекционная ринопневмония, вирусные артериит лошадей и ВНЭЛ. Эти болезни находятся под особым надзором OIE, и все вспышки регистрируются и публикуются на сайте этой организации. В нашей стране на базе ВИЭВ имеются референтные лаборатории OIE.

Лошади вовлекаются в обширные эпизоотии, связанные с тогавирусами (см. пар.1.2.2.5.13) — венесуэльского (см. пар. 2.3.10.1.1.1), восточного (см. пар. 2.3.10.1.1.2), западного (см. пар. 2.3.10.1.1.3) энцефалитов лошадей, протекающих с высокой смертностью на американском континенте. Высокая смертность животных наблюдается при их заражении ВЗН (см. пар. 2.3.10.1.2.6) из сем. *Flaviviridae* (см. пар. 1.2.2.5.14) (табл. 2.4.6), но не вирусом клещевого энцефалита [1].

Верблюды являются амплификаторами при вспышках геморрагической лихорадки Алхурма (см. пар. 2.3.10.4.1.5), вызываемой флавивирусом из комплекса КЭ. Эти животные чувствительны к заражению вирусами гриппа А.

При перемещении лошадей через границу требуется обязательное подтверждение статуса серонегативности, о чём зафиксировано в соответствующем сертификате.

Надзор за инфекционными болезнями лошадей на национальном уровне и предоставление соответствующих отчётов в международные организации OIE составляют основу для эффективных программ борьбы с ними.

Тренд к глобализации лошадиной индустрии получил новый импульс в 1995 г. после учреждения ВТО. Большую роль в распространении вирусных болезней через границы государств играют следующие факторы:

Таблица 2.4.6

Вирусные болезни лошадей

Болезнь	Возбудитель			Основные симптомы	Заболевание человека
	семейство	род	вирус		
Грипп лошадей	*Orthomyxoviridae*	*Influenza A virus*	H7N7 H3N8	Лихорадка, респираторный синдром	Да
Герпесвирусные инфекции	*Herpesviridae*	*Varicellovirus*	EHV-1, EHV-4	Респираторное заболевание, аборты, поражение ЦНС	Нет
Вирусный артериит лошадей	*Arteriviridae*	*Arterivirus*	EAV	Аборты, пневмония, энтерит	Нет
Африканская чума лошадей	*Reoviridae*	*Orbivirus*	AHSV	Лихорадка, пневмония, поражение сердца	Нет
Ротавирусная инфекция	*Reoviridae*	*Rotavirus*	ERV	Диарея	Нет
Аденовирусная инфекция	*Adenoviridae*	*Mastadenovirus*	EAdV-A1, EAdV-B2	Респираторное заболевание	Нет
Хендравирусная инфекция	*Paramyxoviridae*	*Henipavirus*	HeV	Лихорадка, анорексия, респираторное заболевание	Да
Вирусный ринит А	*Picornaviridae*	*Aphtovirus*	ERAV	Респираторное заболевание	Нет
Вирусный ринит В	*Picornaviridae*	*Erbovirus*	ERBV	Респираторное заболевание	Нет
Торовирусная инфекция (вирус Берне)	*Coronaviridae*	*Torovirus*	EToV (Berne virus)	Бессимптомное проявление	Нет
Бешенство	*Rhabdoviridae*	*Lyssavirus*	RABV	Поражение нервной системы	Да
Везикулярный стоматит	*Rhabdoviridae*	*Vesiculovirus*	VSV	Поражение слизистой оболочки ротовой полости	Да
Восточный энцефаломиелит лошадей	*Togaviridae*	*Alphavirus*	EEEV	Поражение нервной системы	Да
Западный энцефаломиелит лошадей	*Togaviridae*	*Alphavirus*	WEEV	Поражение нервной системы	Да
Венесуэльский энцефаломиелит лошадей	*Togaviridae*	*Alphavirus*	VEEV	Поражение нервной системы	Да
Гетавирусная инфекция	*Togaviridae*	*Alphavirus*	GETV	Лихорадка, поражение кожи, колики	Нет
Лихорадка Росс-Ривер	*Togaviridae*	*Alphavirus*	RRV	Лихорадка, поражение кожи, колики	Да
Вирус Западного Нила	*Flaviviridae*	*Flavivirus*	WNV	Поражение нервной системы	Да
Японский энцефалит	*Flaviviridae*	*Flavivirus*	JEV	Поражение нервной системы	Да
Вирус лихорадки долины Муррея	*Flaviviridae*	*Flavivirus*	MVFV	Поражение нервной системы	Да
Болезнь Борна	*Bornaviridae*	*Bornavirus*	BDV	Поражение нервной системы	Да
Инфекционная анемия	*Retroviridae*	*Lentivirus*	EIAV	Лихорадка, анемия	Нет
Папилломавирусная инфекция	*Papillomaviridae*	*Zetapapillomavirus*	EcPV-1, EcPV-2	Множественные папилломы на конечностях, ушах, гениталиях	Нет
Клещевой энцефалит	*Flaviviridae*	*Flavivirus*	TBEV	Чаще асимптоматическая инфекция	Да

- международная торговля лошадьми, эмбрионами и семенем для искусственного осеменения;
- эмерджентные вирусные болезни (Гета, Хендра, Нипах);
- новые варианты известных патогенов;
- глобальное изменение климата;
- миграция хозяина или вектора — переносчика специфического патогена.

Литература

1. *Rushton J.O., Lecollinet S., Hubalek Z. et al.* Tick-borne encephalitis virus in the horses, Austria, 2011 // Emerg. Infect. Dis. — 2013. — V. 19. — № 4. — P. 635–637.

2.4.1.4.1. Африканская болезнь (чума) лошадей (см. пар. 1.2.2.5.11)

(*Львов Д.К., Власова Н.Н., Верховский О.А., Алипер Т.И.*)

Вирус (AHSV — African horse sickness virus) из сем. *Reoviridae* рода *Orbivirus* имеет 9 серотипов [4, 8, 13, 15]. Этот вирус впервые изолирован J. McFadyen и соавт. в ЮАР от лошади, погибшей от сердечной формы болезни [6].

Вирус вызывает остро или подостро протекающее заболевание в виде лихорадочной (острое течение, высокая температура, конъюнктивит, гибель на 5-е сутки после появления клинической симптоматики), лёгочной (острое течение, высокая температура, затруднённое дыхание, одышка, сухой кашель, желтоватые истечения из носа, гибель на 3–4-е сутки), сердечной или отёчной (инкубация до 20-х суток, подострое течение, расстройство сердечной деятельности, отёк головы и шеи, гибель) форм [1, 2].

Распространение в основном в саванновом поясе Африки, а с 1959 г. — также в странах Ближнего и Среднего Востока, Испании и Португалии.

Вирус передаётся через укусы мокрецов рода *Culicoides* — *C. nubeculosis*, *C. variipennis*, а также, возможно, комаров *Anopheles stephensi* и *Culex pipiens*. В природных очагах вирус циркулирует с участием мокрецов *C. limicola*. Эпизоотии возникают после дождевого сезона [1].

Вирус АЧЛ устойчив к факторам внешней среды: в гниющей крови сохраняется несколько недель; в земле при температуре 37 °С — 11 сут; при 70 °С инактивируется через 5 мин, УФ-лучами — через 1 мин. Чувствителен к формальдегиду.

Болезнь проявляется в виде эпизоотий. К вирусу АЧЛ наиболее восприимчивы лошади, а также мулы и ослы. Кроме лёгкой лихорадки, у африканских зебр и ослов болезнь в основном протекает бессимптомно, однако продолжительность виремии достигает 40 сут. Заболевание наблюдается в тёплое дождливое время года в сырых низменных районах, поскольку комары и мокрецы являются переносчиками инфекции [17]. Источниками инфекции служат больные животные (лошади и другие однокопытные) [3].

Инкубационный период 3–10 сут. Течение болезни сверхострое, острое, подострое. Различают лёгочную форму (при остром течении) и сердечную (отёчную) форму, свойственную подострому течению. При сверхостром течении наблюдаются лихорадка (до 42 °С), слабость, учащение пульса, мышечная дрожь — гибель наступает на 3–6-е сутки заболевания. Острое течение характеризуется учащённым дыханием, слезотечением, светобоязнью, на 6–7-е сутки развивается отёк лёгких и наступает гибель [11].

При вскрытии наблюдается отёк лёгких, особенно выраженный во внутридольковом пространстве. Лёгкие раздуты и тяжеловесны, в трахее, просветах бронхов и бронхиол скапливается пенистая жидкость. Иногда появляются признаки плеврита [9]. Грудные лимфатические узлы могут быть отёчны, в перикарде — петехии и есть увеличение объёма перикардиальной жидкости, однако поражения сердца обычно нечётко выражены. В брюшной полости может быть пенистый экссудат. Отчётливо виден жёлтый желатиноподобный инфильтрат подкожных и внутримышечных тканей, главным образом вдоль ярёмной вены и связок.

При постановке диагноза прежде всего учитывают эпизоотическую обстановку, клинические признаки. Болезнь, как правило, появляется в тёплое время года, и ей предшествует выпадение значительного количества осадков. Характерны резкое повышение температуры

тела до 40,5–41,0 °С, падение до нормы за 1–2 сут до смерти, отёки головы, заполнение надглазничных впадин, паралич губ, языка и глотки, одышка, кашель и истечение из носовой полости. Для анализа используют или кровь от подозреваемых, или селезёнку от павших животных. Серологическую диагностику проводят с помощью РСК [10], РДПА, РН, РТГА, однако РН играет ведущую роль при постановке диагноза [7].

В настоящее время разработаны высокочувствительные тест-системы на основе ИФА и ОТ-ПЦР-РВ, которые позволяют не только установить диагноз в течение 4–6 ч, но и определить серотипическую принадлежность возбудителя [14, 16].

АЧЛ следует дифференцировать от сибирской язвы, пироплазмоза и трипаносомоза. При указанных болезнях селезёнка у павших лошадей значительно увеличена, а при чуме она нормального размера. Кроме того, при лабораторном исследовании (микроскопии) в патологических материалах, взятых от лошадей, павших от сибирской язвы и кровепаразитарных болезней, можно обнаружить соответствующих возбудителей.

Профилактические мероприятия должны быть направлены на недопущение заноса возбудителя в ранее благополучные хозяйства. Защита животных от насекомых-переносчиков путём выгона на пастбища в дневное время и содержания ночью в закрытых помещениях. Требуется обязательная обработка инсектицидами помещений для животных.

Для профилактической иммунизации применяют вакцины. Существуют вакцины для всех девяти серотипов [5]. Это либо живые вакцины на основе аттенуированных штаммов, либо инактивированные вакцины, двукратная иммунизация которыми за 1–2 мес. до окончания дождевого сезона необходима для обеспечения адекватного иммунитета [2, 12]. Эти вакцины вызывают местные реакции в месте прививки и короткий период защиты.

Также созданы и апробированы рекомбинантные вакцины, иммуногенность которых основана на совместной экспрессии VP2, VP5 и VP7 [7].

Литература

1. *Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я.* Арбовирусы и арбовирусные инфекции. — М.: Медицина, 1989. — 335 с.
2. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В. и др.* Вирусные болезни животных. — М.: ВНИиТИБП, 1998. — С. 34–38.
3. *Alexander K.A., Kat P.W., House J. et al.* African horse sickness and African carnivores // Vet. Microbiol. — 1995. — V. 47. — P. 133–140.
4. *Attoni H., Mertens P.P.S., Becnel J. et al.* Family Reoviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 541–637.
5. *Erasmus B.J.* A new approach to polyvalent immunisation against African horse sickness // In: Proceedings of the Fourth International Conference on Equine Infectious Diseases. Lyon, France Princeton. — USA: Veterinary Publications, 1976. — P. 401–403.
6. *Karabatsos N.* International Catalogue of Arboviruses. — San Antonio, Texas: Amer. Soc. Trop. Med. Hyg., 1985. — P. 135–136.
7. *Martinez J., Diaz-Laviada M., Roy P. et al.* Full protection against AHSV in horses induced by baculovirus-derived AHS virus serotype 4 VP2, VP5 and VP7 // J. Gen. Virol. — 1996. — V. 77. — P. 1211–1221.
8. *Martinez-Torrecuadrada J., Langeveld J., Meloen R. et al.* Definition of neutralizing sites on African horse sickness virus serotype 4 VP2 at the level of peptides // J. Gen. Virol. — 2001. — V. 82. — P. 2415–2424.
9. *Maurer F.D., McCully R.M.* African horse sickness with emphasis on pathology // Amer. J. Vet. Res. — 1963. — V. 26. — P. 235–266.
10. *McIntosh B.M.* Complement fixation with African horse sickness // Onderstepoort J. Vet. Res. — 1956. — V. 27. — P. 165–169.
11. *Mellor P.S., Hamblin C.* African horse sickness // Vet. Research. — 2004. — V. 35. — P. 445–466.
12. *Mirchamsy H., Taslimi H.* Inactivated African horse sickness virus cell culture vaccine // Immunology. — 1968. — V. 14. — P. 81–88.
13. *Roy P., Mertens P.P.C., Casal J.* African horse sickness virus structure // Comparative Immunology and Microbiology of Infectious Diseases. — 1994. — V. 17. — P. 243–273.
14. *Sailleau C., Hamblin C., Paweska J. et al.* Identification and differentiation of nine African horse sickness virus serotypes by RT-PCR amplification of the serotype-specific genome segment 2 // J. Gen. Virol. — 2000. — V. 81. — P. 831–837.
15. *Stuart D.I., Grtimes J.M.* Structural studies on Orbivirus proteins and particles // Curr. Top. Microbiol. Immunol. — 2006. — V. 309. — P. 221–244.

16. *Wade-Evans A., Woolhouse T., O'Hara R. et al.* The use of African horse sickness virus VP7 antigen, synthesized in bacteria, and anti-VP7 monoclonal antibodies in a competitive ELISA // J. Virol. Methods. — 1993. — V. 45. — P. 179–188.
17. *Wittmann E.J., Baylis M.* Climate change: effects on Culicoides-transmitted viruses and implications for the UK // Vet. J. — 2000. — V. 160. — P. 107–117.

2.4.1.4.2. Герпесвирусные инфекции лошадей (вирусная ринопневмония лошадей, вирусный аборт кобыл) (см. пар. 1.2.1.2.2)

(*Сологуб В.К., Алипер Т.И.*)

Герпесвирусы лошадей (ГВЛ) циркулируют у всех представителей семейства лошадиных (*Equidae*) по всему миру. ГВЛ-{1, 4} вызывают ОРВЗ, сопровождающееся фебрильным состоянием и появляющееся как ринотрахеит и трахеобронхит, а также абортами кобыл и поражением ЦНС [2, 23].

Из девяти описанных на настоящий момент ГВЛ пять инфицируют домашних лошадей. ГВЛ-{6..9} вызывает инфекции у диких представителей семейства, в частности у зебр и ослов [4, 32]. Клиническая важность гаммагерпесвирусов ГВЛ-{2, 5} менее ясна, хотя имеются сведения об участии данных вирусов в заболеваниях глаз и дыхательных путей. ГВЛ-3 вызывает у лошадей коитальную экзантему, экзантематозное венерическое заболевание. Возможно, эти вирусы выступают как иммуносупрессоры или могут участвовать в развитии персистентного синдрома хронической усталости.

ГВЛ повсеместно присутствуют в популяциях как диких, так и домашних представителей семейства. Эффективность данных вирусов как патогенов, вероятно, объясняется долгой совместной эволюцией с семейства лошадиных и адаптацией жизненного цикла вируса, обеспечивающего эффективное распространение в популяции лошадей. Герпесвирусы лошадей, как и другие герпесвирусы, поражающие животных и человека, обладают сложными жизненными циклами, которые используют популяцию животных-хозяев для поддержания вируса. Эти жизненные циклы включают в себя заражение многочисленных типов клеток в различных тканях и разные механизмы уклонения от иммунного ответа. Центральную роль в успешном поддержании вирусов в популяции играет латентность, во время которой выздоровевшие лошади приобретают статус бессимптомных носителей. Во-первых, латентность обеспечивает не только механизм персистентности вируса в данной популяции, но и позволяет ему проникать на новые территории при перевозках латентно инфицированных животных, представляет собой резервуар инфекции, которая может далее распространяться; во-вторых, благодаря реактивации приводит к заражению новых восприимчивых животных, контактировавших с носителем. ГВЛ представляют серьёзную угрозу для экономики и благополучия животных во всех секторах коневодства по всему миру по причине ущерба здоровью лошадей (респираторное заболевание, аборты, паралич) и индустрии в целом (ограничение перевозок, размножения, возможности участия в соревнованиях) [22].

Этиология. ГВЛ-{1, 4} являются альфагерпесвирусами и относятся к роду *Varicellovirus* подсем. *Alphaherpesvirinae* наряду с герпесвирусом кошек 1 и вирусом болезни Марека. Прототипным вирусом данного рода является вирус ветряной оспы человека. Варицелловирусы обладают рядом сходств с ВПГ-{1, 2}, вызывающими соответственно герпетическую лихорадку и герпес гениталий, однако они генетически и фенотипически отличны от них.

Несмотря на тесное родство, ГВЛ-1 и ГВЛ-4 генетически и антигенно различны, и вызываемые ими заболевания протекают неодинаково. ГВЛ-1 в основном является патогеном домашних лошадей; но существуют серологические данные, согласно которым иногда инфицируется КРС, а также содержащиеся в неволе верблюды и олени. В противоположность ему ГВЛ-4 является патогеном исключительно домашних лошадей. В лабораторных условиях удавалось воспроизводить заболевания у мышей и хомячков при изучении патогенеза ГВЛ-1, но для ГВЛ-4 это оказалось невозможно [2, 26]. ГВЛ-1 — один из немногих герпесвирусов, для которого описано свойство гемагглютинации, вероятно, потому, что в одной из первых

лабораторных моделей (сирийских хомячках) этот вирус накапливался в концентрациях более 10^7 (ID_{50}/мл).

В пределах рода *Varicellovirus* возможны варианты избирательного сродства вирусов к различным тканям в диапазоне от нейротропных (ветряная оспа человека) до лимфотропных вирусов (болезнь Марека). ГВЛ-{1, 4} находятся посередине данного спектра и в течение жизненного цикла проявляют свойства как лимфотропных, так и нейротропных вирусов. Ключевая особенность ГВЛ-1, отличающая его от ГВЛ-4, — способность с высокой эффективностью заражать клетки различных тканей, в том числе клетки дыхательного эпителия и эндотелия, нервные и лимфоидные клетки. ГВЛ-4, с другой стороны, обладает сродством к эпителиальным и нервным клеткам, не имея потенциала поражать эндотелиальные и лимфоидные [25].

Гаммагерпесвирусы ГВЛ-{2, 5} являются лимфотропными и в соответствующих клетках становятся функционально латентными. Невзирая на то, что вирусная ДНК была обнаружена в тройничных ганглиях, реактивация в данной структуре не наблюдалась. ГВЛ-{2, 5} обладают типичными для подсем. *Gammaherpesvirinae* геномами, структурно близкими к вирусам обезьян-саймири и ВЭБ. Они вызывают клинически отличные от ГВЛ-{1, 4} заболевания и не имеют общих с ними антигенов, которые обеспечили бы перекрёстную защиту [8, 28].

Эпизоотологические данные. Основной резервуар герпесвирусных инфекций — латентно инфицированные лошади. Вирус сохраняется в окружающей среде в течение непродолжительного времени, чаще всего не дольше 7 сут. Вирусные частицы лабильны и легко разрушаются при воздействии температуры или дезинфицирующих средств [10].

Жизненные циклы лошадиных герпесвирусов объединяет ряд характерных черт: 1) инфекция быстро распространяется среди молодых животных; 2) взрослые животные часто бывают бессимптомными носителями; 3) осуществляется передача вируса от латентно инфицированных животных новым поколениям молодых лошадей; 4) высока частота случаев «молчащей» передачи вируса между взрослыми животными, между взрослыми животными и жеребятами, а также между жеребятами.

Наиболее распространённый путь заражения — через дыхательный тракт при вдыхании заражённой взвеси выделений дыхательного тракта инфицированных животных. Также заражение может осуществляться алиментарным путём. Абортированные плоды, оболочки плодов и плацентарная жидкость содержат вирус в высокой концентрации и особенно опасны [19].

Латентность. Ключевыми факторами в эпидемиологии инфекций, вызываемых ГВЛ-{1, 4}, и их повсеместном распространении в популяции лошадей являются латентность инфекции и способность к реактивации. Большинство выздоровевших лошадей становятся бессимптомными носителями на длительный период времени, возможно, на всю жизнь. Латентность также играет ключевую роль в заражении ГВЛ-{2, 5}, так как большинство взрослых лошадей и жеребят латентно инфицированы. ГВЛ-{1, 4} приобретают латентный статус в лимфоретикулярной системе, в циркулирующих в кровотоке и находящихся в лимфоузлах Т-лимфоцитах $CD8^+$, а также в нейронах тройничных узлов. Латентно заражённые клетки благодаря периодической реактивации вируса являются резервуаром инфекции, из которого она и распространяется и за счёт которого самоподдерживается в популяции лошадей. Реактивация, как правило, происходит бессимптомно, и вирус выделяется животными, будучи незамеченным, что и обеспечивает механизм поддержания циркуляции вируса в замкнутой популяции лошадей.

Аборты и неврологическое заболевание могут быть следствием локальной реактивации вируса. В подобной ситуации заболевание развивается без предшествующего респираторного заболевания.

Реактивация латентной инфекции, вызываемой ГВЛ-{1, 4}, наблюдалась в полевых условиях после транспортировки, перевозок, переселения животных или после отъёма. Также реактивация имела место вследствие введения лошадям кортикостероидов в дозах, превышающих терапевтические в 10 раз.

Патогенез. После проникновения вируса в организм ГВЛ-{1, 4} начинают реплицироваться в клетках эпителия верхней части респираторного тракта. При экспериментальном заражении вирус кратковременно в небольших концентрациях выделяли также из смывов нижних отделов респираторного тракта (трахеальных и бронхоальвеолярных). Репликация вируса приводит к гибели эпителиальных клеток, что вызывает разрушение эпителия. ГВЛ-1 быстро проникает в клетки собственной пластинки слизистой оболочки, после чего в течение 48 ч в лимфатических узлах, ассоциированных с дыхательным трактом, начинают обнаруживаться заражённые (экспрессирующие вирусные белки) эндотелиальные клетки, лимфоциты и моноциты [20].

Вследствие виремии вирус распространяется в матку и ЦНС, поэтому виремия считается ключевым моментом в развитии заболевания. Патогенез вызываемых ГВЛ-1 абортов заключается в транслокации вируса из кровотока в плаценту и поражении кровеносных сосудов матки.

Патогенез вызываемого ГВЛ-1 неврологического заболевания также выражается в васкулите и тромбоишемии. Возникающие при этом клинические поражения нервной системы проявляются в виде миелопатии, энцефалопатии либо миелоэнцефалопатии в зависимости от участка поражения ЦНС [24].

Клинические признаки, наблюдающиеся при инфекции ГВЛ-{1, 4}, детально изучены. Данные вирусы вызывают ОРВЗ, а также служат причиной абортов у кобыл и неврологических заболеваний. ГВЛ-1 вызывает все три группы симптомов, хотя степень их проявления зависит от вирулентности конкретного изолята. ГВЛ-4 вызывает главным образом ОРВЗ, однако существуют и эндотелиотропные штаммы, вызывающие аборты.

Роль ГВЛ-{2, 5} в развитии клинического заболевания неясна. В большинстве случаев вирус выделяли из крови и смывов носовой полости внешне здоровых жеребят и взрослых животных [8, 10].

Продолжительность инкубационного периода при инфицировании ГВЛ-{1, 4} в лабораторных условиях составляет 1–3 сут, а в полевых условиях он более длителен и составляет до 10 сут [14].

Первичная инфекция интактных жеребят вирулентным вирусом приводит к поражению верхних дыхательных путей, что сопровождается лихорадкой до 8–10-х суток с двумя пиками подъёма температуры на 1–2-е сутки и на 6–7-е сутки после заражения. Вначале возникают серозные риниты и конъюнктивиты. В дальнейшем характер выделений меняется на слизистый и обычно сопровождается осложнениями секундарной микрофлорой. В ряде случаев, особенно у новорождённых жеребят, могут возникать поражения нижнего отдела респираторного тракта, бронхопневмонии и пневмонии [13]. Характерным признаком при данных заболеваниях является также увеличение подчелюстных лимфоузлов. Аборты у кобыл обычно происходят в последний триместр жеребости [15].

У жеребцов отмечают снижение половой активности, уменьшение объёма спермы и выделение вируса в состав семенной жидкости [24]. Заболевания, вызванные рядом специфических штаммов ГВЛ-1, приводят к появлению неврологических нарушений. Клинические признаки варьируют в диапазоне от лёгкого нарушения координации движений и пареза задних конечностей вплоть до полного их паралича и пребывания в лежачем состоянии, утраты функций мочевого пузыря и хвоста, а также потери чувствительности кожи в перитонеальной и паховой областях. В исключительных случаях развивается полный паралич всех четырёх конечностей (квадриплегия), и наступает смерть. Прогнозы для животного зависят от степени тяжести симптомов и от продолжительности периода пребывания в лежачем состоянии. Полагают, что неврологические расстройства, связанные с ГВЛ-1, чаще встречаются у кобыл после абортов, однако сообщалось об их развитии у жеребцов, меринов и жеребят во время вспышки респираторного заболевания, вызываемого ГВЛ-1 [16].

Диагностика. На основании одних только клинических признаков отличить вирусную ринопневмонию лошадей от гриппа лошадей, вирусного артериита лошадей и других респи-

раторных заболеваний невозможно. Для постановки окончательного диагноза требуется обязательное проведение лабораторной диагностики, основанной на выделении вируса, обнаружении специфических АТ и вирусной ДНК [17].

При подозрении, что причиной аборта был ГВЛ-1, диагноз базируется на характерных макроскопических и микроскопических очагах поражения у абортированных плодов, выделении вируса и обнаружении вирусных антигенов в тканях плодов и выделении вируса и обнаружении вирусных антигенов в тканях плода. Для выделения вируса используют ткани лёгких, печени, надпочечников, а также лимфоретикулярную ткань. Проверка кобыл после аборта серологическими методами большой диагностической ценности не имеет. Диагностика герпесвирусной миелоэнцефалопатии зависит от того, были ли обнаружены очаги поражения в сосудах тканей ЦНС павших или убитых животных.

Надёжным современным инструментом для лабораторной диагностики является метод ПЦР в различных модификациях [31, 12]. Данный метод при использовании типоспецифических праймеров позволяет идентифицировать различные герпесвирусы лошадей.

Метод гистологии также широко используется в лабораторной практике. На гистологическом уровне наблюдаются признаки воспаления и некроза, а также внутриядерные тельца-включения в респираторном эпителии и зародышевых центрах ассоциированных лимфоузлов. Поражение лёгких характеризуется инфильтрацией нейтрофилов в терминальных бронхиолах, перибронхиолярной и периваскулярной инфильтрацией мононуклеарных клеток, а также проявлением серозно-фибринозного экссудата в альвеолах.

При поражении ЦНС очаги поражения имеют локальный характер, наблюдаются васкулит с повреждением клеток эндотелия и периваскулярная инфильтрация, тромбообразование и кровоизлияния, а также, если заболевание особенно прогрессирует, размягчение тканей.

Лечение. Специфических методов лечения герпесвирусной инфекции не разработано. Для минимизации вторичных бактериальных инфекций рекомендуется покой и тщательный уход. При температуре тела свыше 40 °С животным следует давать жаропонижающие препараты. При подозрении на вторичные бактериальные инфекции, о чём свидетельствуют слизисто-гнойные выделения из носа или поражение лёгких, начинают лечение антибиотиками. Большинство жеребят, заражённых ГЛВ-1 пренатально, умирают вскоре после рождения, невзирая на тщательный уход и антимикробную терапию. Если при неврологических нарушениях лошади сохраняют подвижность или проводят в лежачем положении не более 2–3 сут, прогнозы благоприятны. Во избежание закупорки лёгких, разрыва мочевого пузыря или атонии кишечника рекомендуется очень тщательный уход за животными.

Контроль. Контроль заболеваний, вызываемых герпесвирусами лошадей, обеспечивается за счёт комбинации мер гигиены с условиями содержания, что также дополняется проведением вакцинации. Во всём мире программы контроля ГВЛ-1 направлены на решение трёх основных задач: 1) предотвращение проникновения заболевания в отдельно взятое помещение; 2) ограничение распространения и тяжести клинического заболевания в этом помещении; 3) ограничение распространения заболевания на соседние помещения во время вспышки.

Для профилактики и контроля заболеваний, вызываемых ГВЛ-{1, 4}, рекомендуются такие условия содержания животных, которые снижают вероятность распространения вируса. Вновь прибывших в стойло или вернувшихся откуда-либо лошадей следует держать отдельно в течение 3–4 нед., прежде чем позволять им контактировать с другими животными, в особенности с кобылами в период беременности. Следует избегать стрессовых ситуаций, связанных с условиями содержания, чтобы предотвратить риск активизации латентно присутствующего вируса. Кобыл в период беременности следует держать отдельно от жеребят-отъёмышей, однолеток и нетренированных лошадей. В случае вспышки респираторного заболевания или абортов больных животных следует изо-

лировать и принять адекватные меры для дезинфекции заражённых помещений. Ни одна лошадь не должна покидать стойло ранее чем через 3 нед. после выздоровления последнего животного.

Снижение интенсивности распространения заболевания в значительной мере позволяет обеспечить соблюдение основных мер содержания животных. Животных разных возрастных групп необходимо изолировать, чтобы они не могли контактировать, причём состав отдельной группы должен быть настолько мал, насколько позволяют практические соображения. Кобыл в период беременности обязательно содержать отдельно от остальных животных и также небольшими группами во избежание крупномасштабных вспышек заболевания. Кобылы во время III триместра беременности (периода наивысшего риска вызываемых ГВЛ-1 выкидышей) в идеале должны содержаться индивидуально.

Предотвращение проникновения заболевания на соседние территории требует эффективной и откровенной коммуникации между ветеринарными врачами, владельцами хозяйств и прочими лицами, работающими на поражённой территории. Владельцев животных, контактировавших с животными из заражённых хозяйств, необходимо оповестить. Особое внимание следует уделять транспортным средствам и др. фомитам во избежание трансмиссии, поэтому они должны тщательно дезинфицироваться [19].

В настоящее время в целях специфической профилактики герпесвирусных болезней лошадей разработано и применяется большое количество живых и инактивированных вакцин [19, 18, 7].

Вакцины должны применяться в дополнение к мерам гигиены, которые как раз играют ключевую роль в снижении вероятности заражения животных вирусом. Проводятся масштабные исследования по разработке новых высокоэффективных вакцин против ГВЛ-{1, 4}.

В нашей стране под руководством профессора К.П. Юрова (ВИЭВ) разработана эффективная вакцина против герпесвирусных инфекций лошадей [1].

Литература

1. *Юров К.П.* Инфекционные болезни лошадей. — М., 1991. — 192 с.
2. *Allen G.P., Bryans J.T.* Molecular epizootiology, pathogenesis, and prophylasis of equine herpesvirus-1 infections // Prog. Vet. Microbiol. Immunol. — 1986. — V. 2. — P. 78–144.
3. *Awan A.R., Chong Y.C., Field H.J.* The pathogenesis of equine herpesvirus type 1 in the mouse: a new model for studying host responses to the infection // J. Gen. Virol. — 1990. — V. 71. — № 5. — P. 1131–1140.
4. *Borchers K., Frolich K., Ludwig H.* Detection of equine herpesvirus types 2 and 5 (EHV-2 and EHV-5) in Przewalski's wild horses // Arch. Virol. — 1999. — V. 144. — P. 771–780.
5. *Bryans J.T., Allen G.P.* Control of abortigenic herpesviral infections // Curr. Ther. Theriogenol. — 1986. — V. 2. — P. 711–714.
6. *Bryans J.T.* Application of management procedures and prophylactic immunization to the control of equine rhino rhinopneumonitis // In: Proceedings of 26th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners. — USA: Anaheim, California, 1981. — P. 252–272.
7. *Burki F., Nowotny N., Oulehla J. et al.* Attempts to immunoprotect adult horses, specifically pregnant mares, with commercial vaccines against clinical disease induced by equine herpesvirus-1 // Zentralbl. Veter. B. — 1991. — V. 38. — № 6. — P. 432–440.
8. *Collinson P.N., O'Rielly J.L., Ficorilli N. et al.* Isolation of equine herpesvirus type 2 (equine gammaherpesvirus 2) from foals with keratoconjunctivitis // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 1994. — V. 205. — № 2. — P. 329–333.
9. *Craig M.I., Barrandeguy M.E., Fernandez F.M.* Equine herpesvirus 2 (EHV-2) infection on thoroughbred horses in Argentina // BMC Vet. Res. — 2005. — V. 1. — P. 9.
10. *Doll E.R., McCollum W.H., Bryans J.T. et al.* Effect of physical and chemical environment on the viability of equine rhinopneumonitis virus propagated in hamsters // Cornell Vet. — 1959. — V. 49. — P. 75–81.
11. *Dunowska M., Wilks C.R., Studdert M.J. et al.* Equine respiratory viruses in foals in New Zealand // N. Z. Vet. J. — 2002. — V. 50. — P. 140–147.
12. *Edington N., Welch H.M., Griffiths L.* The prevalence of latent equid herpesviruses in the tissues of 40 abattoir horses // Equine Vet. J. — 1994. — V. 26. — P. 140–142.
13. *Gibson J.S., Slater J.D., Awan A.R. et al.* Pathogenesis of equine herpesvirus-1 in specific pathogen-free foals: primary and secondary infections and reactivation // Arch. Virol. — 1992. — V. 123. — P. 351–366.
14. *Gibson J.S., O'Neill T., Thackray A. et al.* Serological responses of specific pathogen-free foals to equine herpesvirus-1: primary and secondary infection, and

reactivation // Vet. Microbiol. — 1992. — V. 32. — P. 199–214.
15. *Gleeson L.J., Coggins L.* Response of pregnant mares to equine herpesvirus 1 (EHV1) // Cornell. Vet. — 1980. — V. 70. — P. 391–400.
16. *Goehring L.S., van Maanen C., Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan M.M.* Neurological syndromes among horses in The Netherlands: a 5 year retrospective survey (1999–2004) // Vet. Q. — 2005. — V. 27. — P. 11–20.
17. *Hartley C.A., Wilks C.R., Studdert M.J. et al.* Comparison of antibody detection assays for the diagnosis of equine herpesvirus 1 and 4 infections in horses // Amer. J. Vet. Res. — 2005. — V. 66. — P. 921–928.
18. *Heldens J.G., Pouwels H.G., van Loon A.A.* Efficacy and duration of immunity of a combined equine influenza and equine herpesviruses vaccine against challenge with an American-like equine influenza virus (A/equi-2/Kentucky/95) // Vet. J. — 2004. — V. 167. — P. 150–157.
19. *Slater J.* Equine herpesviruses // In: Equine infectious diseases. — Saunders, USA: Elsevier, 2007. — 653 p.
20. *Kydd J.H., Smith K.C., Hannant D. et al.* Distribution of equid herpesvirus-1 (EHV-1) in respiratory tract associated lymphoid tissue: implications for cellular immunity // Equine Vet. J. — 1994. — V. 26. — P. 470–473.
21. *McLauchlan J., Rixon F.J.* Characterization of enveloped tegument structures (L particles) produced by alphaherpesviruses: integrity of the tegument does not depend on the presence of capsid or envelope // J. Gen. Virol. — V. 73. — № 2. — P. 269–276.
22. *Murray M.J., del Piero F., Jeffrey S.C. et al.* Neonatal equine herpesvirus type 1 infection on thoroughbred breeding farm // J. Vet. Intern. Med. — 1988. — V. 12. — № 1. — P. 36–41.
23. *Pater J.K., Heldens J.* Equine herpesviruses 1 (EHV-1) and 4 (EHV-4): epidemiology, disease and immunoprophylaxis: a brief review // Vet. J. — 2005. — V. 170. — № 1. — P. 14–23.
24. *Schultheiss P.C., Collins J.K., Hotaling S.F.* Immunohistochemical demonstration of equine herpesvirus-1 antigen in neurons and astrocytes of horses with acute paralysis // Vet. Pathol. — 1997. — V. 34. — № 1. — P. 52–54.
25. *Smith D.J., Hamblin A.S., Edington N.* Infection of endothelial cells with equine herpesvirus-1 (EHV-1) occurs where there is activation of putative adhesion molecules: a mechanism for transfer of virus // Equine Vet. J. — 2001. — V. 33. — № 2. — P. 138–142.
26. *Smith K.C., Tearle J.P., Boyle M.S. et al.* Replication of equid herpesvirus-1 in the vaginal tunics of colts following local inoculation // Res. Vet. Sci. — 1993. — V. 54. — № 2. — P. 249–251.
27. *Stokes A., Allen G.P., Pullen L.A. et al.* A hamster model of equine herpesvirus type 1 (EHV-1) infection: passive protection by monoclonal antibodies to EHV-1 glycoproteins 13, 14 and 17/18 // J. Gen. Virol. — 1989. — V. 70. — № 5. — P. 1173–1185.
28. *Telford E.A., Watson M.S., Aird H.C. et al.* The DNA sequence of equine herpesvirus 2 // J. Mol. Biol. — 1995. — V. 249. — № 3. — P. 520–528.
29. *Telford E.A., Watson M.J., Perry J. et al. The* DNA sequence of equine herpesvirus-4 // J. Gen. Virol. — 1998. — V. 79. — № 5. — P. 1197–1203.
30. *Turtinen L.W., Allen G.P., Darlington R.W. et al.* Serologic and molecular. — 1981. — P. 2099–2104.
31. *Welch H.M., Bridges C.G., Lyon A.M. et al.* Latent equid herpesviruses 1 and 4: detection and distinction using the polymerase chain reaction and co-cultivation from lymphoid tissues // J. Gen. Virol. — 1988. — V. 73. — № 2. — P. 261–268.
32. *Wolff P.L., Meehan T.P., Basgall E.J. et al.* Abortion and perinatal foal mortality associated with equine herpesvirus type 1 in a herd of Grevy's zebra // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 1986. — V. 189. — № 9. — P. 1185–1186.

2.4.1.4.3. Инфекционная анемия лошадей (см. пар.1.2.2.5.12)

(*Сологуб В.К., Алипер Т.И.*)

Инфекционная анемия лошадей («болотная лихорадка») — вирусное заболевание лошадей и других непарнокопытных, характеризующееся рецидивирующей лихорадкой, летаргией, анорексией, тромбоцитопенией и анемией. Клинические признаки инфекционной анемии лошадей впервые были описаны во Франции в 1843 г., а возбудитель болезни открыт А. Валле и А. Карре в 1904 г. [20].

Этиология. Вирус инфекционной анемии лошадей (ВИАЛ) относится к роду *Lentivirus* сем. *Retroviridae* и генетически близок другим лентивирусам, в том числе вирусу меди-висна, вирусу артрита-энцефалита коз, вирусам иммунодефицита КРС, кошек, обезьян и человека. Все лентивирусы вызывают персистентные инфекции, а большинство из них обусловливают медленно прогрессирующие заболевания, часто приводящие к летальному исходу. Как и другие лентивирусы, при первичной инфекции ВИАЛ вызывает заболевание в острой форме, после чего имеют место периодические рецидивы, у большинства лошадей пропадающие со временем. Такие лошади становятся персистентно инфицированными и до конца жизни остаются бессимптомными носителями.

В момент встречи с клеткой-хозяином гликопротеин gp90, находящийся на поверхности оболочки вируса, связывается со специфическим рецептором на поверхности клетки. Этот рецептор, недавно получивший название *рецептор лентивируса лошадей 1*, имеет родство с рецептором фактора некроза опухоли. После адсорбции оболочка вируса сливается с клеточной мембраной, и происходит интернализация вириона. Оказавшись в клетке, вирус сбрасывает оболочку, и начинается репликация вируса. С помощью ОТ на матрице РНК-генома синтезируется двуцепочечная ДНК. Затем она транслоцируется в ядро, встраивается вирусной интегразой в геном хозяина, где и остаётся в виде провируса. Интегрированный провирус использует аппарат клетки-хозяина для репликации ДНК, синтеза мРНК, белка и сборки вирусных частиц. Вирионы потомства отпочковываются от клетки-хозяина, унося с собой часть клеточной мембраны в качестве оболочки.

Наличие провируса в геноме хозяина — основной механизм, обеспечивающий персистентность ВИАЛ в организме хозяина. В дополнение к этому в силу того, что ОТ не обладает корректирующей способностью, в ходе репликации вируса накапливаются мутации. Вследствие этого во время инфекции образуется огромное количество генетических вариантов вируса (т.н. «квазивидов»), и некоторые из них избегают действия иммунитета. Антигенная изменчивость и ускользание от воздействия механизмов иммунитета являются важными факторами, способствующими персистентности вируса [16]. Описанный для вируса инфекционной анемии гиперактивный антигенный дрейф «поставил крест» на возможности разработки классических аттенуированных и инактивированных вакцин. Тем не менее поиск принципиально новых подходов к профилактике лентивирусных инфекций на модели вируса лошадей продолжается [6, 11, 20, 24]. В отличие от ВИЧ экспериментальные вакцины против ВИАЛ можно проверять контрольным заражением, что делает инфекционную анемию очень полезной моделью вирусного иммунодефицита человека.

Лентивирусы как векторы для генной терапии имеют очень хорошие перспективы, так как встраиваются в геном клетки, не повреждая её. Безопасный для человека ВИАЛ также испытывается в этом качестве [12, 18].

Эпизоотология. Инфекционная анемия лошадей по всему миру поражает животных семейства лошадиных (*Equidae*): лошадей, пони, ослов, мулов и зебр. Поскольку вирус инфекционной анемии чаще всего переносится насекомыми, эффективнее он распространяется в условиях теплого климата. В Бразилии, например, в некоторых местах инфицированность достигает 50%. В США наивысшая частота случаев была зарегистрирована на северном побережье Мексиканского зал., где для передачи вируса насекомыми-векторами очень благоприятные условия. В начале 1970-х годов был разработан надёжный серологический тест на инфекционную анемию, и на его основе в 1972 г. МСХ США была принята программа контроля данного заболевания [21]. Вследствие этого распространённость инфекционной анемии лошадей в стране снизилась с 3,09% в 1972 г. до 0,01% в 2003 г., а на северном побережье Мексиканского зал. — с 11,08 до 0,03%. Вместе с тем эти цифры вовсе не обязательно отражают распространённость болезни в популяции лошадей в целом, поскольку в среднем лишь 26,5% животных ежегодно тестируют на инфекционную анемию. Большинство лошадей в США на инфекционную анемию не проверяется, и истинный уровень распространённости заболевания неизвестен [16].

Наиболее важным источником ВИАЛ для чувствительных животных является кровь заражённых лошадей. В естественных условиях распространённый путь заражения — перенос крови от заражённых животных здоровым при укусах кровососущих насекомых. Поскольку вирус не размножается в насекомых, они служат только механическим вектором, перенося кровь на элементах ротового аппарата. Из насекомых-переносчиков наиболее важны слепни рода *Tabanus*, относящиеся к сем. *Tabanidae*. Также способность переносить вирус установлена для жигалки осенней (*Stomoxys calcitrans*), однако она, как естественный вектор, такой важ-

ности не имеет. В экспериментальных исследованиях установлено, что всего одного слепня, шести златоглазиков или 52 жигалок достаточно, чтобы передать ВИАЛ от инфицированных лошадей с заболеванием в острой форме здоровым лошадям. Исследования последних 25 лет указывают на то, что комары вирус инфекционной анемии лошадей не переносят.

Успешность передачи вируса инфекционной анемии насекомыми-векторами зависит от ряда факторов. Животные в период высокой виремии и с клиническими признаками заболевания с большей вероятностью передают вирус, чем бессимптомные носители, у которых концентрация вируса в крови низкая. В одном из исследований слепням не удалось передать вирус от 10 естественно инфицированных лошадей без проявления клинических признаков. Однако инъекции 1 мл цельной крови от 7 из этих животных было достаточно, чтобы инфекция передалась восприимчивым пони, и 25 слепням удалось передать вирус от одного бессимптомного носителя, у которого за 9 мес. до этого наблюдалось заболевание в острой форме [13, 16].

В период беременности, во время родов или при употреблении заражённого молозива и молока может осуществляться вертикальная передача вируса. Трансплацентарная передача случается редко и с большей вероятностью происходит, если во время беременности у кобылы развивается заболевание в острой форме и наблюдается высокая виремия [21].

Патогенез. Инфекция, вызываемая ВИАЛ, может приводить к появлению различных клинических, клинико-патологических и патологических отклонений. Тяжесть проявления клинических признаков коррелирует с концентрацией вируса в крови, т.е. с уровнем его репликации. Вирус проникает в макрофаги, и больше всего инфицированных макрофагов обнаруживают в селезёнке. Хотя моноциты периферической крови заражаются, реплицируется вирус главным образом в зрелых тканевых макрофагах, они же служат основной причиной возникновения виремии с высоким титром вируса во время острой формы заболевания. Тканевые макрофаги также являются главным клеточным резервуаром ВИАЛ, если инфекция протекает в субклинической форме. Во время бессимптомной инфекции репликация вируса ограниченна, но она не прекращается. Наибольшее количество реплицирующегося вируса во время острой фазы содержит селезёнка, однако он также активно размножается в лимфатических узлах, костном мозге, МПК, лёгких, надпочечниках, почках и головном мозге. Если инфекция протекает бессимптомно, вирус обнаруживается в большинстве этих тканей, но в меньшем количестве. Также возможна репликация вируса в эндотелиальных клетках [7, 16].

Иммунный ответ, направленный на вирус инфекционной анемии, — это ключевой фактор, контролирующий вирусную нагрузку и проявление клинических признаков, иммунологические механизмы также принимают участие в формировании очагов поражения и проявлении симптомов. Важными факторами патогенеза являются заражение и разрушение макрофагов, а также то обстоятельство, что большая часть вируса в сыворотке крови находится в составе иммунных комплексов. Заражение макрофагов вирулентным штаммом вируса инфекционной анемии лошадей приводит к повышению экспрессии ФНО-α, ИЛ-{1, 6}. Повышение концентрации данных воспалительных цитокинов, вероятнее всего, является причиной лихорадки, летаргии и потери аппетита во время острой фазы [15].

Среди одной из наиболее ранних и с наибольшим постоянством обнаруживающихся аномалий выделяют тромбоцитопению, которая также коррелирует с повышением температуры тела и наступлением виремии. Патогенез вызываемой ВИАЛ тромбоцитопении обусловлен рядом факторов. Другая стабильно проявляющаяся аномалия — анемия, степень и тяжесть которой коррелируют с частотой и продолжительностью лихорадки. Как и при тромбоцитопении, патогенез обусловлен множественными факторами, в частности иммуноопосредованным разрушением эритроцитов и падением уровня эритропоэза [16].

Клиническая картина. Клиническое течение инфекционной анемии варьирует в зависимости от полученной дозы вируса и вирулент-

ности штамма, а также от степени чувствительности животного. У ослов и мулов степень проявления симптомов может быть ниже, чем у лошадей. Несмотря на то что данное деление не абсолютно, описаны три характерные формы течения инфекционной анемии [16].

В острой форме заболевание развивается в случае первоначального заражения вирулентным штаммом вируса инфекционной анемии лошадей. По прошествии 5–30 сут после инфицирования может в значительной степени развиться виремия, что приводит к повышению температуры тела, тромбоцитопении, летаргии и потере аппетита. Состояние животного может быть не особенно тяжёлым, и симптомы часто остаются незамеченными. Первоначальное повышение температуры тела обычно заканчивается через несколько дней, однако у небольшой части животных может наблюдаться заболевание в крайне тяжёлой форме, характеризующейся персистентной виремией, тяжёлой анемией и высокой концентрацией вируса во многих органах.

После этого у некоторых лошадей развивается бессимптомная инфекция, но у большинства животных повторяются эпизоды клинической формы болезни, для которой характерны виремия, лихорадка, угнетение, потеря аппетита, тромбоцитопения и анемия. Каждый такой эпизод ассоциирован с антигенно отличным вирусным изолятом, на что указывают отличия в уровне вируснейтрализующих АТ [20]. Клинические эпизоды длятся обычно 3–5 сут, а интервалы между ними варьируют по продолжительности, от нескольких недель до нескольких месяцев. Тромбоцитопения и другие клинические признаки быстро пропадают одновременно с падением вирусной нагрузки по окончании каждого эпизода, и инфицированные животные ничем не отличаются от здоровых [16].

Если же клинические эпизоды становятся частыми и тяжёлыми, это указывает на классические признаки хронической формы инфекционной анемии, для которой типичны анемия, тромбоцитопения, потеря веса и отёк нижних отделов конечностей. Также могут наблюдаться такие ассоциированные с тяжёлой гемолитической анемией симптомы, как бледность слизистых оболочек, точечные кровоизлияния, желтуха и кровотечение из носа. Иногда появляются неврологические симптомы, в том числе нарушение координации движений и энцефалит. Однако у большинства инфицированных лошадей клинические эпизоды сходят на нет по прошествии года после первоначального заражения, и животные приобретают статус бессимптомных носителей. Эти животные с клинической точки зрения не отличаются от здоровых, и вирус в их плазме крови содержится в низких концентрациях или вовсе отсутствует. У многих инфицированных лошадей вовсе не бывает клинических эпизодов, и они остаются бессимптомными носителями до тех пор, пока инфекция не обнаруживается случайно во время регулярного мониторинга. Невзирая на то что риск передачи инфекции от бессимптомных носителей невысок, они остаются важным резервуаром вируса и могут передавать его другим животным в полевых условиях. Вероятность передачи инфекции и развития заболевания составляет 100% при инокуляции 250 мл цельной крови от бессимптомных носителей чувствительным пони. Бессимптомные носители на всю жизнь остаются инфицированными, а применение иммуносупрессивных препаратов приводит к возобновлению виремии и клинической формы заболевания [16].

В последнее время для обнаружения вирусной РНК в плазме крови используют гнездовую ПЦР и -РВ. С помощью первого теста вирусную РНК выявляют в плазме крови через 3 сут после заражения [5, 14].

Диагностика. Со времени описания ВИАЛ и до 70-х годов XX в. единственным методом диагностики и выявления вируса в исследовательских целях была биопроба — заражение жеребят. Сложность постановки и неоднозначность результатов приводили к ряду заблуждений, выливавшихся в появлении неадекватных мер борьбы с этой болезнью и даже «открытию новых фундаментальных законов природы» [1]. Длительные карантинные мероприятия и убой большого числа подозреваемых в заражении животных не приводили к реальному оздоровлению стад. «Переход» вирусов из кристалли-

ческой в бактериальную форму и т.д. был впоследствии отнесен на счёт фантазии и амбиций автора теории.

Возможность реальной специфической диагностики появилась только после создания клеточной модели для культивирования вируса — первичных макрофагов лошади [10, 17]. Культуральный антиген вируса обеспечил специфическое выявление АТ. Метод обнаружения АТ с помощью антигена из селезёнки заражённых лошадей в реакции двойной иммунодиффузии по Оухтерлони — тест Коггинса [3, 4], также позволил эффективно выявлять инфицированных животных.

Диагностическим антигеном служит консервативный внутренний белок капсида вируса — p26, идентичный как при получении из селезёнки заражённых животных, так и при получении из культурального вируса из первичных лимфоцитов лошади или хронически инфицированных фибробластов [16]. Использование для серологической диагностики капсидного, а не гликопротеидного антигена принципиально отличает диагностику инфекционной анемии от диагностики других ретровирусных инфекций животных и человека. На практике более консервативный и стабильный внутренний антиген имеет преимущество перед поверхностным гликопротеидом, несмотря на более позднее появление АТ к нему у экспериментально заражённых животных.

Разработка и применение ИФА с использованием МАТ, рекомбинантного антигена и синтетических пептидов p26 обеспечивают более быструю и практичную диагностику инфекционной анемии. Однако положительные результаты ИФА в настоящее время рекомендуется подтверждать классическим тестом иммунодиффузии по Коггинсу [16].

Патологоанатомические изменения. У животных, болевших в острой форме, после вскрытия обнаруживают увеличение в размерах печени и селезёнки, а также подкожные отёки в вентральной области, тромбоз кровеносных сосудов и кровоизлияния в слизистой оболочке и внутренних органах. Среди типичных изменений в тканях — негнойный гепатит с инфильтрацией макрофагов и лимфоцитов, большей частью в перипортальной зоне. У лошадей с бессимптомным течением болезни, а также в безлихорадочный период характерных изменений нет [16].

Для обнаружения вирусной РНК в плазме крови используют гнездовую ПЦР и ПЦР в реальном времени. С помощью первого теста вирусную РНК выявляют в плазме крови через 3 сут после заражения [5, 14].

Профилактика и меры борьбы. Эффективной и безопасной вакцины против инфекционной анемии лошадей не разработано. В связи с этим во многих странах функционируют программы по контролю заболевания, основанные на серологических методах диагностики и убое инфицированных животных. Мероприятия по профилактике болезни направлены на предупреждение заноса возбудителя инфекции в здоровые хозяйства. В нашей стране в ВИЭВ разработаны «Методические рекомендации по борьбе с инфекционной анемией лошадей» [2].

Литература

1. *Бошьян Г.М. О* природе вирусов и микробов. — М.: Медгиз, 1958. — 148 с.
2. *Юров К.П., Алексеенкова С.В., Юров Г.К. и др.* Методические рекомендации по борьбе с инфекционной анемией лошадей // В кн.: Современные средства и методы обеспечения ветеринарного благополучия по инфекции и протозойной патологии животных, рыб и пчел. — М., 2011. — С. 71–87.
3. *Coggins L., Norcross N.L.* Immudiffusion reaction in equine infectious anemia // Cornell. Vet. — 1970. — V. 60. — P. 330–335.
4. *Coggins K., Norcross N.L., Nusbaum S.R.* Diagnosis of equine infectious anemia by immunodiffusion test // Amer. J. Vet. Res. — 1972. — V. 33. — P. 11–18.
5. *Cook R.F., Cook S.J, Li F.L. et al.* Development of a multiplex real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction for equine infectious anemia virus (EIAV) // J. Virol. Methods. — 2002. — V. 105. — P. 171–179.
6. *Craigo J.K., Montelaro R.C.* EIAV Envelope Diversity: Shaping Viral Persistence and Encumbering Vaccine Efficacy // Cur. HIV Res. — 2010. — V. 8. — P. 81–86.
7. *Harrold S.M., Cook S.J., Cook R.F. et al.* Tissue sites of persistent infection and active replication of equine infectious anemia virus during acute disease and asymptomatic infection in experimentally infected equids // J. Virol. — 2000. — V. 74. — P. 3112–3121.

8. *Hussein K.A., Issel C.J., Schnorr K.L. at al.* Antigenic analysis of equine infectious anemia virus (EIAV) variants by using monoclonal antibodies: epitopes of glycoprotein, gp90 of EIAV stimulate neutralizing antibodies // J. Virol. — 1987. — V. 61. — P. 2956–2961.
9. *Hussein K.A., Issel C.J., Rwambo P.M. et al.* Identification of gag precursor of equine infectious anemia virus with monoclonal antibodies to the major viral core protein, p26 // J. Gen. Virol. — 1988. — V. 69. — P. 1719–1724.
10. *Kobayashi K., Kono Y.* Propagation and titration of equine infectious anemia virus in horse leukocyte culture // Nat. Inst. Animal. Health. Quart. — 1967. — V. 7. — P. 8–20.
11. *Kono Y., Kobayashi K., Fukunaga Y.* Antigenic drift of infectious anemia virus in chronically infected horses // Arch. Ges. Virusforsch. — 1973. — V. 41. — P. 1–10.
12. *Tallmadge R.L., Brindley M.A., Salmans J. et al.* Development and characterization of equine infectious anemia virus env-pseudotyped reporter virus // Clin. Vac. Immunol. — 2008. — V. 15. — P. 1138–1140.
13. *Issel C.J., Foil L.D.* Studies on equine infectious anemia virus transmission by insects // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 1984. — V. 184. — P. 293–297.
14. *Langemeier J.L., Cook S.J., Cook R.F. et al.* Detection of equine infectious anemia viral RNA in plasma samples from recently infected and long-term inapparent carrier animals by PCR // J. Clin. Microbiol. — 1996. — V. 34. — P. 1481–1487.
15. *Lim W.S., Payne S.L., Edwards J.F. et al.* Differential effects of virulent and avirulent equine infectious anemia virus on macrophage cytokine expression // Virology. — 2005. — V. 332. — P. 295–306.
16. *Mealey R.H.* Equine infectious anemia // In: Equine Infectious Diseases / Eds. D.C. Sellon, M.T. Long, Saunders. — USA: Elsevier, 2007. — P. 213–219.
17. *Nakajma H., Ushimi C.* Immunodiffusion studies of purified equine infectious anemia virus // Infect. Immun. — 1971. — V. 3. — P. 373–377.
18. *Olsen J.C.* Gene transfer vectors derived from equine infectious anemia virus // Gene Ther. — 1998. — V. 5. — P. 1481–1487.
19. *Perriman L.E., Mason P.H.* Production of monoclonal antibodies in horse // Meth. Mol. Biol. — 1995. — V. 45. — P. 55–60.
20. *Salinovich O., Payne S.L., Montelaro R.O. et al.* Rapid emergence of novel antigenic and genetic variants of equine infectious anemia virus during persistent infection // J. Virol. — 1986. — V. 57. — P. 71–80.
21. *Tashjian R.J.* Transmission and clinical evaluation of an equine infectious anemia herd and their offspring over a 13-year period // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 1984. — V. 184. — P. 282–288.
22. *Vallee H., Carre H.* Sur la nature infectieuse de l'anemie du cheval // Compt. Rent. Acad. Sci. — 1904. — V. 139. — P. 331–333.
23. *Xiu-fangi Y., Tao Z, Shao-hua H. et al.* Evolutionary patterns of the proviral gp90 toV5 regions of equine infectious anemia virus associated with immune selection in progressors and nonprogressors // Agricult. Sci. China. — 2011. — V. 10. — P. 126–135.
24. *Xiue H., Jianhua Z., Xuefeng W. et al.* Amino acid mutations in the env gp90 protein that modify N-linked glycosylation of the Chinese EIAV vaccine strain enhance resistance to neutralizing antibodies // Viral Immunology. — 2010. — V. 23. — № 5. — P. 531–539.
25. *Zhang P., Yu Z.J., Han X.E. et al.* Preparation of monoclonal antibodies against the matrix protein of equine infectious anaemia virus // Chin. J. Prev. Veter. Med. — 2009. — V. 31. — № 9. — P. 730–733.

2.4.1.4.4. Вирусный артериит лошадей (см. пар. 1.2.2.2.1)

(*Сологуб В.К., Алипер Т.И.*)

Вирусный артериит лошадей — контагиозная болезнь лошадей, характеризующаяся гриппоподобным синдромом у взрослых животных, абортами у беременных кобыл и интерстициальной пневмонией у жеребят.

Этиология. Возбудителем болезни является РНК-содержащий вирус, относящийся к роду *Arterivirus* сем. *Arteriviridae*. В данный род входят также вирусы РРСС, геморрагической лихорадки обезьян и повышения активности лактатдегидрогеназы мышей.

Вирус артериита лошадей инактивируется липидными растворителями (эфир и хлороформ) и обычными дезинфектантами и детергентами. Вирус выживает в течение 75 сут при температуре 4 °С, 2–3 сут — при 37 °С и 20–30 мин — при 56 °С. Образцы культуры клеток и органов, содержащих вирус, можно хранить при –70 °С в течение нескольких лет без значительной потери инфекционности.

Впервые вирус артериита лошадей выделен в 1953 г. в США из тканей лёгких абортированного плода при вспышке болезни на племенной коневодческой ферме в штате Огайо [4].

Эпизоотология. Вирусный артериит является заболеванием лошадей, однако АТ к вирусу недавно были обнаружены у ослов в ЮАР [10]. По данным серологических исследований,

вирусный артериит среди лошадей распространен в Северной и Южной Америке, Европе, Австралии, Африке и Азии [11]. Однако частота случаев заражения лошадей варьирует в различных странах и среди популяций лошадей в одной стране. В Исландии и Японии заболевание отсутствует. Заражение вирусом артериита сравнительно нередкое явление среди лошадей в ряде европейских стран и составляет 1,8–20%. В США, по данным исследований, проведённых в рамках национальной программы мониторинга здоровья животных, всего 2,0% невакцинированных лошадей были серопозитивными. В Калифорнии среди 1,9% серопозитивных лошадей инфицированными были 18,6% животных, импортированных в Калифорнию из других стран [1].

Вспышки вирусного артериита лошадей были отмечены в Швейцарии, Австрии, Польше, Италии, Великобритании, Испании, Нидерландах, Канаде и США. В США зарегистрировано по меньшей мере четыре крупные вспышки заболевания, первая из которых возникла в Кентукки в 1977 г. [1].

Передаётся вирус артериита лошадей либо через дыхательный тракт, либо половым путём. Горизонтальное заражение воздушно-капельным путём происходит вследствие аэрозолизации выделений дыхательного тракта лошадей при острой форме болезни; высокие титры вируса обнаруживают в выделениях дыхательного тракта в течение 7–14 сут. Вместе с тем для передачи вируса воздушно-капельным путём необходим непосредственный контакт между животными. Вирус также может содержаться в моче и других продуктах выделения животных, абортированных плодах и их оболочках, сперме жеребцов. Передача половым путём вируса артериита лошадей, содержащегося в семенной жидкости жеребцов при острой или хронической форме болезни, представляет собой важный путь заражения вирусом в естественных условиях [12].

Основным природным резервуаром вируса артериита лошадей считаются жеребцы, имеющие статус бессимптомных носителей. Естественно, инфицированные жеребцы становятся хронически инфицированными носителями в 30–35% случаев.

Персистентно инфицированные жеребцы могут быть классифицированы на три группы в зависимости от продолжительности периода, в течение которого вирус выделяется со спермой [8].

1. Непродолжительное носительство (или носительство выздоравливающих) продолжается лишь в течение нескольких недель после исчезновения клинических признаков.

2. Носительство средней продолжительности имеет место в течение 3–7 мес. как у естественно, так экспериментально инфицированных животных.

3. Хроническое носительство может длиться годы или даже всю оставшуюся жизнь.

У некоторых персистентно заражённых жеребцов по прошествии нескольких лет выделение вируса прекращается без последующих реверсий. Однако механизм, обеспечивающий спонтанное очищение организма персистентно заражённого жеребца-носителя от вируса артериита лошадей, по-прежнему неясен. У жеребцов-носителей наблюдают умеренно высокие либо высокие титры сывороточных вируснейтрализующих АТ, и вирус постоянно выделяется со спермой, но в крови, моче и других продуктах выделения вирус отсутствует. Вирус артериита лошадей во время персистентной инфекции присутствует лишь в репродуктивном тракте, и наиболее высокий его титр был зарегистрирован в ампуле семявыносящего протока (более 10^5 БОЕ/мкл). Вирус в семенной жидкости ассоциирован с насыщенной спермой фракцией, но не с предэякулятом [11].

Генетическая дивергенция вируса артериита лошадей осуществляется в ходе развития персистентной инфекции в репродуктивной системе жеребца-носителя, что в итоге приводит в возникновению новых штаммов вируса, компенсируя минимум изменчивости во время вспышек заболевания, когда вирус передаётся воздушно-капельным путём. Таким образом, жеребцы-носители не только служат естественным резервуаром в периоды между сезонами спаривания, но и обеспечивают условия, в которых реализуется генетическое разнообразие вируса [1, 11].

Патогенез. Вирус быстро распространяется в лёгочной ткани и бронхиальных лимфоузлах (в течение 2 сут) после заражения воздушно-капельным путём, а затем вместе с кровотоком разносится по всему организму. Он может быть выделен из носоглотки в течение 2–14 сут после заражения и из лейкотромбоцитарного слоя в течение 2–19 сут. Вирус, как правило, изолируется из плазмы или сыворотки крови в течение 7–9 сут, и его исчезновение из сыворотки совпадает по времени с началом выработки вируснейтрализующих АТ. Уже на 1–2-й день после заражения вирус можно выделить из широкого круга тканей и жидкостей организма инфицированных лошадей. За исключением редких случаев, в которых вирус выделялся из лейкотромбоцитарного слоя в течение нескольких месяцев после заражения и из репродуктивного тракта жеребят до 6-месячного возраста, вирус артериита лошадей обычно не удаётся изолировать спустя 28 сут после заражения, кроме семени жеребцов-носителей.

Многие клинические признаки болезни являются следствием повреждения кровеносных сосудов. У лошадей, инфицированных высоковирулентным штаммом Bucyrus, после тяжёлого поражения сосудов наступает летальный исход. Очаги поражения при вирусном артериите не являются результатом иммуноопосредованных нарушений, так как развиваются лишь на 4–5-е сутки после экспериментального заражения, что исключает возможность иммуноопосредованного механизма. Кроме того, бывают повреждены артерии диаметром более 1 мм, и в очагах поражения не обнаруживают ни IgG, ни компонент комплемента C3, чего следовало бы ожидать в случае причастности иммунных комплексов [1].

Аборты происходят в результате летальной инфекции у плода скорее, чем вследствие миометрита или повреждения плаценты, нарушающего синтез прогестерона с последующим отторжением плода. Ткани абортированного плода содержат более высокие титры вируса, чем ткани кобылы, у которой произошёл аборт. Это свидетельствует об эффективной репликации вируса в тканях плода [9].

Клиническая картина. Тяжесть клинических признаков вирусного артериита лошадей значительно варьирует от животного к животному. В подавляющем большинстве случаев инфекция протекает бессимптомно, особенно у кобыл, покрытых персистентно инфицированными жеребцами. Во время вспышек вирусного артериита лошадей наблюдается не менее одного из следующих симптомов: аборты у жеребых кобыл, болезнь в скоротечной форме у новорождённых животных, приводящая к развитию интерстициальной пневмонии либо энтериту, системное заболевание у взрослых животных, при котором в любых сочетаниях развиваются лейкопения, повышение температуры тела, респираторные симптомы (с выделениями из глаз и носа), периферический отёк, сыпь и персистентная инфекция у жеребцов. В естественных условиях степень проявления симптомов варьирует от животного к животному и от вспышки к вспышке, что зависит от таких факторов, как возраст и общее состояние лошадей, доза полученного вируса, способ трансмиссии, штамм вируса и условия окружающей среды. Хотя существует лишь один серотип вируса артериита лошадей, клиническая форма заболевания может проявляться в диапазоне от крайне тяжёлой болезни со смертельным исходом (вызывается адаптированным к лошадям штаммом Bucyrus) до бессимптомной формы инфекции. Очень молодые или, напротив, старые, а также ослабленные животные и животные с угнетённым иммунитетом в большей степени предрасположены к болезни в тяжёлой форме.

Большинство инфицированных лошадей выздоравливает. Однако у молодых жеребят встречаются тяжёлые скоротечные формы интерстициальной пневмонии, а у жеребят в возрасте до нескольких месяцев — быстропрогрессирующий «пневмоэнтерит». За исключением аборта у кобыл и скоротечного респираторного заболевания у жеребят, смертельный исход наблюдается крайне редко во время вспышек вирусного артериита в естественных условиях [1, 5].

Патологоанатомические изменения. Описание макроскопических очагов поражения и гистопатологических изменений при вирусном артериите лошадей было сделано на ма-

териале, полученном от лошадей, экспериментально инфицированных высоковирулентным штаммом Bucyrus либо заразившихся во время вспышек вирусного артериита в естественных условиях. Важно учитывать, что данный штамм высоковирулентен и адаптирован к лошадям. Он вызывает скоротечную болезнь, часто с летальным исходом, что не может считаться репрезентативным для обычных полевых штаммов. Обычно при вскрытии у лошадей, заражённых штаммом Bucyrus, обнаруживают следующие патологоанатомические изменения: отёки, закупорку сосудов и кровоизлияния в подкожных тканях, лимфатических узлах и внутренних органах брюшной и грудной полостей. В особо тяжёлых случаях наблюдают отёк лёгких, а также плевральный и перикардиальный выпот. Данные очаги поражения являются следствием тяжёлого поражения многих сосудов. Тромбоз сосудов и ассоциированный с ним инфаркт наблюдают в лёгких, надпочечниках и толстом кишечнике, наряду с обширными очагами некроза лимфоидной ткани в герминативных центрах мезентериальных и бронхиальных лимфоузлов. В тяжёлых случаях вирусного артериита также был описан диффузный лимфоцитарный нефрит.

У жеребят в летальных случаях вирусного артериита обнаруживают отёк лёгких, плевральный и перикардиальный выпот, точечные и обширные кровоизлияния в тонком кишечнике как в серозных, так и слизистых оболочках. Были также описаны очаги поражения репродуктивной системы у жеребят, включающие некротизирующий васкулит семенников, придатков семенников, семявыносящего протока, ампул, предстательной железы, пузырьковидных и бульбоуретральных желёз [1, 7].

Диагностика. По клиническим признакам вирусный артериит схож с рядом других инфекционных и неинфекционных заболеваний лошадей, поэтому предположительный диагноз на основании одних только клинических признаков следует ставить с осторожностью. При дифференциальной диагностике необходимо исключить другие вирусные респираторные инфекции (ГВЛ-{1, 4}, вирус гриппа лошадей, ER{A, B}V, EAdV и вирус Гета), а также инфекционную анемию лошадей, АЧЛ, вирус Хендра, лептоспироз, кровопятнистый тиф (петехиальную горячку), крапивную лихорадку и токсикоз, вызываемый икотником серо-зелёным (*Berteroa incana*). На гистологическом уровне вирусный артериит характеризуется повреждениями кровеносных сосудов, которые и позволяют отличить его от других заболеваний, хотя сам по себе васкулит не может считаться патогномоничным симптомом для вирусного артериита лошадей.

Аборты также представляют собой диагностическую дилемму. При дифференциальной диагностике должны быть исключены герпесвирусные инфекции лошадей [1, 11]. Окончательный диагноз на вирусный артериит лошадей ставят на основании результатов лабораторных исследований, основанных на выделении вируса, обнаружении вирусного антигена, вгРНК и специфических АТ. В лабораторию доставляют пробы лёгких, а также носовые и конъюнктивальные смывы.

Для выделения вируса используют перевиваемую культуру клеток почек кролика RK-13. Проводят не менее двух пассажей и выделенный вирус идентифицируют в реакции нейтрализации с помощью специфической сыворотки. Вирусный антиген обнаруживают в формалинфиксированных тканях иммуногистохимически [1, 9].

В последнее время для обнаружения вируса артериита лошадей применяют ОТ-ПЦР в трёх вариантах: одностадийную ОТ-ПЦР, гнездовую ОТ-ПЦР и ОТ-ПЦР-РВ [2, 3, 6]. Специфические АТ в сыворотке крови лошадей определяют в РН («золотой стандарт») и ИФА [1].

Лечение. Как и в случае с другими вирусными заболеваниями животных, специфической противовирусной терапии для лошадей, инфицированных вирусом артериита, не существует. Практически все инфицированные животные выздоравливают, однако для тяжелобольных животных рекомендуется лечение симптомов противовоспалительными препаратами нестероидной природы, а также жаропонижающими и мочегонными препаратами. Жеребцы-производители и животные, которые тренируются перед соревнованиями, нуждаются в полном

покое. Для жеребят с интерстициальной пневмонией и «пневмоэнтеритом» эффективная терапия не разработана, за исключением антибиотиков в профилактических целях для предотвращения вторичных бактериальных инфекций. Отсутствуют эффективные способы лечения и для персистентно инфицированных жеребцов, чтобы элиминировать вирус.

Специфическая профилактика. Для специфической профилактики вирусного артериита лошадей используют живую и инактивированную вакцины. Живая вакцина лицензирована в США и Канаде, а инактивированная — в ряде стран Европы [1]. Живая вакцина вводится лошадям внутримышечно. У небольшого числа животных может иметь место повышение температуры тела и кратковременная лимфопения. Вакцинный вирус периодически возможно изолировать из носоглотки и лейкотромбоцитарного слоя, обычно лишь в течение 7 сут, но в некоторых случаях и в течение 32 сут после вакцинации. Вакцинированные жеребцы вирус не выделяют ни с мочой, ни с семенной жидкостью. Живую модифицированную вакцину не рекомендуется вводить жеребым кобылам, особенно в течение первых 2 мес. беременности, а также жеребятам в возрасте до 6 нед.

Инактивированная вакцина вводится лошадям внутримышечно двукратно с 3–4-недельным интервалом. Вакцина индуцирует высокий уровень вируснейтрализующих АТ.

Литература

1. *Balasuriya U.B., MacLachlan N.Y.* Equine viral arteritis // In: Equine Infectious Diseases / Eds. D.C. Sellon, M.T. Long. — Saunders: Elsevier, 2007. — P. 153–164.
2. *Balasuriya U.B., Leutenegger C.M., Topol J.B. et al.* Detection of equine arteritis virus by real-time TaqMan reverse transcription-PCR assay // J. Virol. Methods. — 2002. — V. 101. — P. 21–28.
3. *Chirnside E.D., Spaan W.J.* Reverse transcription and cDNA amplification by the polymerase chain reaction of equine arteritis virus (EAV) // J. Virol Methods. — 1990. — V. 30. — P. 133–140.
4. *Doll E.R., Bryans J.T., McCollum W.H. et al.* Isolation of a filterable agent causing arteritis of horses and abortion by mares; its differentiation from the equine abortion (influenza) virus // Cornell. Vet. — 1957. — V. 47. — P. 3–41.
5. *Glaser A.L., de Vries A.A., Rottier P.J. et al.* Equine arteritis virus: a review of clinical features and management aspects // Vet. Q. — 1996. — V. 18. — P. 95–99.
6. *Gilbert S.A., Timoney P.J., McCollum W.H. et al.* Detection of equine arteritis virus in the semen of carrier stallions by using a sensitive nested PCR assay // J. Clin. Microbiol. — 1997. — V. 35. — P. 2181–2183.
7. *Holyoak G.R., Gilles R.C., McCollum W.H. et al.* Pathological changes associated with equine arteritis virus infection of the reproductive tract in prepubertal and peripubertal colts // J. Comp. Pathol. — 1993. — V. 109. — P. 281–293.
8. *Huntington P.J., Ellis P.M., Forman A.J. et al.* Equine viral arteritis // Aust. Vet J. — 1990. — V. 67. — P. 429–431.
9. *MacLachlan N.Y., Balasuriya U.B., Rossitto P.V. et al.* Fatal experimental equine arteritis virus infection of a pregnant mare: immunohistochemical staining of viral antigens // J. Vet. Diagn. Invest. — 1996. — V. 8. — P. 367–374.
10. *Paweska J.T., Binns M.M., Woods P.S. et al.* A survey for antibodies to equine arteritis virus in donkeys, mules and zebra using virus neutralization (VN) and enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) // Equine Vet. J. — 1997. — V. 29. — P. 40–43.
11. *Timoney P.J., McCollum W.H.* Equine viral arteritis // Vet Clin North Am Equine Pract. — 1993. — V. 9. — P. 295–309.
12. *Timoney P.J., McCollum W.H., Roberts A.W. et al.* Demonstration of the carrier state in naturally acquired equine arteritis virus infection in the stallion // Res. Vet. Sci. — 1986. — V. 41. — P. 279–280.

2.4.1.4.5. Грипп лошадей (см. пар. 1.2.2.5.9) (*Щелканов М.Ю., Львов Д.К., Алипер Т.И.*)

Заразный катар верхних дыхательных путей лошадей известен в Европе по крайней мере с XVI в. под различными названиями: Hoppegartener Husten (нем.), Seuchenhafter Husten (нем.), Bronchite infectieuse on epizootique (франц.), Epizootic cough of horses (англ.). А.С. Горбунова и Т.В. Пысина (1973) приводят данные о том, что заболевание лошадей, симптомы которого сходны с гриппом, было описано арабскими ветеринарами на территории Йемена ещё в 1328 г.

Эпизоотии среди лошадей (а также мулов и ослов) часто предшествовали эпидемиям гриппа — так было в 1728–1733, 1742–1743, 1775–1781 гг. и 1847–1848 гг. [1]. Некоторые

крупные эпизоотии развивались на фоне относительного эпидемического благополучия, например эпизоотия 1805 г. в Европе и 1872–1873 гг. в США (тогда остановился почти весь городской транспорт в крупных американских городах). Вплоть до первой трети XX в., пока лошади играли заметную роль как тягловая сила и составляли основу мобильных армейских подразделений, это заболевание наносило существенный экономический урон [3, 13].

Вирус гриппа А был впервые изолирован от лошадей в 1956 г. группой чехословацких исследователей под руководством Белы Тумовой (Tumova) (рис. 2.4.6) в период эпизоотии респираторного заболевания. Субтип прототипного штамма — A/equine/Prague/1/1956, субтип которого первоначально обозначался $H_{eq1}N_{eq1}$ [10], а позднее — как H7N7. Среди ветеринаров надолго закрепилось название грипп лошадей 1-го типа [3]. Грипп лошадей 1-го типа (H7N7) был также выделен в Европе [5] и США [6].

Во время и непосредственно после пандемии «азиатского» гриппа А (H2N2) pdm1957, в 1958–1961 гг. от больных лошадей изолировались штаммы вируса гриппа А2 (субтипа H2N2) в РСФСР (в Подмосковье) [2] и Венгрии [4, 7]. Было установлено, что эти штаммы существенно отличаются от штамма A/equine/Prague/1/1956 и имеют человеческое происхождение.

Рис. 2.4.6.
Бела Тумова (Běla Tůmová)
(1929–2007)

В 1963 г. в Майами (США) был изолирован т.н. вирус гриппа лошадей 2-го типа — прототипный штамм A/equine/Miami/1963 [12], отнесённый тогда к субтипу $H_{eq2}N_{eq2}$, который в настоящее время сведён в синоним к субтипу H3N8. От скаковых лошадей в конюшнях Северной и Южной Америки было выделено большое количество штаммов гриппа лошадей 2-го типа (H3N8) [8, 9, 11, 14]. В бывшем СССР штаммы вируса гриппа А (H3N8) изолировались от лошадей в Украинской ССР во время крупной эпизоотии (1970) в окрестностях Киева.

Своеобразием эпизоотического процесса в Северной Америке является одновременная социркуляция в популяциях лошадей двух субтипов вируса гриппа А: H3N8 и H7N7 [1, 14].

В ГКВ Российской Федерации содержится штамм A/equine/Mongolia/3/1975 (H5N3). По-видимому, этот штамм имеет птичье происхождение и инфицировал несвойственного ему хозяина в результате преодоления межвидового барьера.

Грипп у лошадей протекает в форме острого респираторного синдрома продолжительностью 4–6 сут и сопровождается депрессией, конъюнктивитами, катаром, болезненным кашлем. В среднетяжёлых случаях развивается ларинготрахеит. Инкубационный период 1–3 сут. На третьи сутки появляется серозное, а затем серозно-слизистое и слизисто-гнойное истечение из носа. На первой половине жеребости могут возникать выкидыши. Гибель больных животных, составляющая до 4–5%, может быть как внезапной (на 2–3-и сутки болезни), так и после развития тяжёлой плевропневмонии [3].

Дифференциальная диагностика гриппа у лошадей проводится с ринопневмонией (см. пар. 2.4.1.4.2) и артериитом лошадей (см. пар. 2.4.1.4.4).

Литература

1. *Горбунова А.С., Пысина Т.В.* Грипп животных (млекопитающих и птиц). — М.: Колос, 1973. — С. 232.
2. *Домрачева З.В.* Вспышка гриппа А2 среди людей и лошадей (предварительное сообщение) // ЖМЭИ. — 1961. — № 7. — С. 31–36.

3. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В. и др.* Вирусные болезни животных. — М.: ВНИиТИБП, 1998. — 928 с.
4. *Barb K., Farkas E., Romvary J. et al.* Сравнительное изучение штаммов вируса гриппа, выделенных от домашних животных в Венгрии // Acta Virol. — 1962. — V. 6. — № 3. — P. 207–213.
5. *Gibson C.A., Daniels R.S., Oxford J.S. et al.* Sequence analysis of the equine H7 influenza virus haemagglutinin gene // Virus Res. — 1992. — V. 22. — № 2. — P. 93–106.
6. *Lief F.S., Cohen D.* Equine influenza. Studies of the virus and of antibody patterns in convalescent, interepidemic and postvaccination sera // Amer. J. Epidemiol. — 1965. — V. 82. — № 3. — P. 225–246.
7. *Romvary J., Takatsy G., Barb K. et al.* Isolation of influenza virus strains from animals // Nature. — 1962. — V. 193. — № 4818. — P. 907–908.
8. *Scholtens R.G., Steele J.H., Dowdle J.H. et al.* U.S. epizootic of equine influenza, 1963 // Public Health Rep. — 1964. — V. 79. — P. 393–402.
9. *Sommamoreira R.E., Tosi H.C., Vallone E.F. et al.* Evolution of the antibody curve in animals experimentally inoculated with influenza virus Aequi/Uruguay/540/1963 // An. Fac. Med. Univ. Repub. Montev. Urug. — 1964. — V. 49. — P. 436–439.
10. *Sovinova O., Tumova B., Pouska F. et al.* Isolation of a virus causing respiratory disease in horses // Acta Virol. — 1958. — V. 2. — P. 52–61.
11. *Vallone E.F., Canto R.M., Somma R.E. et al.* Behavio of chorio-allantoic membrane inoculated with equine influenza virus Aequi/Uruguay/540/1963 // An. Fac. Med. Univ. Repub. Montev. Urug. — 1964. — V. 49. — P. 440–450.
12. *Waddell G.H., Teigland M.B., Sigel M.M.* A new influenza virus associated with equine respiratory disease // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 1963. — V. 143. — P. 587–590.
13. *Webster R.G., Bean W.J., Gorman O.T. et al.* Evolution of influenza A virus // Microbiol. Rev. — 1992. — V. 56. — № 1. — P. 152–179.
14. *Wilson J.C., Bryans J.T., Doll E.R.* Recovery of influenza virus from horses in the equine influenza epizootic of 1963 // Amer. J. Vet. Res. — 1965. — V. 26. — № 115. — P. 1466–1468.

2.4.1.4.6. Грипп верблюдов (см. пар. 1.2.2.5.9)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Алипер Т.И.*)

Циркуляция вирусов гриппа А среди верблюдов была впервые установлена зимой 1980 г. Тогда вирусные штаммы были изолированы от бактрианов (*Camelus bactrianus*) во время эпизоотической вспышки на территории Монголии [1].

В декабре 1979 г. в популяции верблюдов Монголии началась эпизоотия т.н. «заразного кашля», сопровождающегося 60% смертностью. Заболевание протекало тяжело, начиналось с резкого подъёма температуры до 39–41 °С и продолжалось 3–12 сут. В этот период больные животные были малоподвижны, отказывались от пищи, их мучил болезненный кашель. Эпизоотии «заразного кашля» среди верблюдов в Монголии имели место и позднее, в период 1981–1983 гг. Из назальных смывов от больных верблюдов были изолированы 13 штаммов вируса гриппа А, принадлежащих субтипу H1N1 (прототипные штаммы: A/camel/Mongolia/1/1980, A/camel/Mongolia/1/1981, A/camel/Mongolia/7/1983) [1, 5].

Секвенирование генома изолированных штаммов показало, что сегменты PB1, HA и NA близки к соответствующим сегментам штамма A/USSR/90/1977 (H1N1), а сегменты PB2, PA, NP, M и NS — A/Puerto Rico/8/1934 (H1N1) [1, 5]. В конце 1970-х годов в Монголии применяли медицинскую инактивированную ультрафиолетом вакцину на основе штамма A/Puerto Rico/8/1934 (H1N1), изготовленную в Ленинграде в 1978 г. По-видимому, недостаточная инактивация одной из партий вакцины привела к реассортации и формированию варианта, вирулентного для верблюдов [3, 4]. Позже штаммы, аналогичные верблюжьим, были изолированы от людей [2, 3].

Литература

1. *Львов Д.К., Ямникова С.С., Шемякин И.Г. и др.* Персистенция генов эпидемических вирусов гриппа (H1N1) в природных популяциях // Вопр. вирусол. — 1982. — Т. 27. — № 4. — С. 401–405.
2. *Ямникова С.С., Нимадава П., Петров Н.А. и др.* Характеристики вирусов гриппа А / H1N1, близкородственных A/PR/8/34, изолированных в Монгольской Народной Республике // Вопр. вирусол. — 1991. — Т. 36. — № 3. — С. 188–191.
3. *Anchlan D., Ludwig S., Nymadawa P. et al.* Previous H1N1 influenza A viruses circulating in the Mongolian population // Arch. Virol. — 1996. — V. 141. — № 8. — P. 1553–1569.
4. *Scholtissek C.* Potential hazards associated with influenza virus vaccines // Dev. Biol. Stand. — 1995. — V. 84. — P. 55–58.

5. *Yamnikova S.S., Mandler J., Bekh-Ochir Z.H. et al.* A reassortant H1N1 influenza A virus caused fatal epizootics among camels in Mongolia // Virology. — 1993. — V. 197. — № 2. — P. 558–563.

2.4.1.5. Вирусные инфекции собак и других плотоядных

(*Мухин А.Н., Алипер Т.И., Раев С.А., Непоклонова И.В., Мусиенко М.И., Львов Д.К., Щелканов М.Ю.*)

Первым животным, приручённым много веков тому назад человеком, была собака. С тех самых пор во всех странах на всех континентах это умное и преданное животное живет рядом с человеком. Со времен, когда собака была охранником, помощником на охоте или пастухом, пройден огромный путь. В наше время нет таких сфер человеческой деятельности, в которых собака не была бы верным помощником. Собаки служат в армии и полиции, спасают людей во время чрезвычайных ситуаций, используются в медицине и науке.

Чем интенсивнее становится ритм нашей жизни, тем всё более необходимо человеку иметь вблизи себя надёжного четвероногого друга. Психологи отмечают положительное влияние собаки на микроклимат в доме. Присутствие в доме любимого питомца сглаживает неурядицы, раздражение, способствует воспитанию детей добрыми, ответственными людьми.

В инфекционной патологии собак принимают участие вирусы из 11 родов, представляющие девять семейств (табл. 2.4.7). Они вызывают такие контагиозные болезни, как чума собак, инфекционный гепатит, инфекционный ларинготрахеит, парвовирусный энтерит, парагрипп и др. Недавно изолирован новый цирковирус собак (Dog CV), вызывающий у животных тяжёлый геморрагический гастроэнтерит с явлениями васкулита и гранулематозного лимфаденита [1].

Большинство вирусов поражает собак и представителей сем. *Canidae* и не представляет непосредственной угрозы для человека, однако в последнее время бродячие собаки стали основным источником «городского» бешенства.

Благодаря успешному применению профилактической вакцинации количество случаев инфекционных заболеваний вирусной этиологии у собак продолжает неуклонно снижаться. Однако появление новых возбудителей и процесс эволюции хорошо известных вирусов, например парво- и коронавирусов, определяет необходимость постоянного мониторинга и изучения вирусов, вызывающих инфекционные болезни собак.

Литература

1. *Li L., McGraw S., Zhu K. et al.* Circovirus in tissues of dogs with vasculitis and hemorrhage // Emerg. Infect. Dis. — 2013. — V. 19. — № 4. — P. 534–535.

2.4.1.5.1. Чума плотоядных (см. пар. 1.2.2.1.2)

(*Раев С.А., Мухин А.Н., Непоклонова И.В., Мусиенко М.И., Алипер Т.И.*)

Чума плотоядных — контагиозная вирусная болезнь, проявляющаяся лихорадкой, катаральным воспалением слизистых оболочек, поражениями кожи, ЦНС или сочетанием этих признаков.

Этиология. Возбудителем данного заболевания является вирус чумы собак (CDV — Canine Distemper Virus), который относится к роду *Morbillivirus* сем. *Paramyxoviridae*.

В исходе CDV-инфекции можно выделить ключевой момент: взаимодействие между мембранным гликопротеином (клеточным рецептором) и H- и F-белками вируса обеспечивает быстрое распространение вируса по лимфоидным тканям [27].

Иммуносупрессия, вызываемая CDV, обусловлена не только цитолизом иммунных клеток, но и свойством вирулентных штаммов ингибировать выработку ИФН и цитокинов посредством экспрессии P-гена — белков вирулентности V и C [27]. В головном мозге вирус способен прикрепляться к клеточным рецепторам, точная локализация которых пока не установлена [22].

В отличие от вирулентных штаммов CDV вакцинные штаммы, адаптированные к культуре клеток Vero, имеют низкую патогенность и прикрепляются к гепаринподобным рецепто-

Таблица 2.4.7

Вирусные инфекции собак

Болезнь	Возбудитель			Хозяева		Основные симптомы
	семейство	род	вирус	домашние	дикие	
Чума плотоядных	*Paramyxoviridae*	*Morbillivirus*	CDV	Собаки	*Canidae*, *Mustelidae*	Поражение дыхательных путей, конъюнктивит, поражение ЦНС
Парагрипп собак	*Paramyxoviridae*	*Rubulavirus*	CPIV	Собаки	*Canidae*	Поражение дыхательных путей
Парвовирусный энтерит собак	*Parvoviridae*	*Parvovirus*	CPV-2	Собаки, кошки	*Canidae*	Энтерит, диарея, рвота, лейкопения, миокардит, анорексия
Парвовирусная инфекция собак	*Parvoviridae*	*Bocavirus*	CMV(CPV-1)	Собаки	*Canidae*	Диарея
Коронавирусный энтерит собак	*Coronaviridae*	*Alpha-coronavirus*	CCoV-1, CCoV-2a CCoV-2b	Собаки	*Canidae*	Диарея
Ротавирусная инфекция	*Reoviridae*	*Rotavirus*	Rotavirus A (CRV, FRV)	Собаки, кошки	*Canidae*	Диарея
Инфекционный гепатит собак	*Adenoviridae*	*Mastadenovirus*	CAV-1	Собаки	*Canidae*, *Ursidae*	Гепатит, гломерулонефрит, увеит, помутнение роговицы
Инфекционный ларинготрахеит собак	*Adenoviridae*	*Mastadenovirus*	CAV-2	Собаки	*Canidae*, *Ursidae*	Поражение дыхательных путей
Герпесвирусная инфекция собак	*Herpesviridae*	*Varicellovirus*	CHV-1	Собаки	*Canidae*	Поражение дыхательных путей, конъюнктивит, кератит, вагинит, аборты
Поксвирусная инфекция	*Poxviridae*	*Orthopoxviruses*	Cowpox virus	Собаки, кошки	*Canidae*, *Felidae*	Поражения кожи
Папилломавирусные инфекции	*Papillomaviridae*	*Lambda-papillomavirus*	Lambda-papillomavirus 2 (COPV)	Собаки	*Canidae*	Папилломатоз
Цирковирусная инфекция	*Circoviridae*	*Circovirus*	Цирковирус собак (Dog CV)	Собаки	Неизвестно	Геморрагический гастроэнтерит с васкулитом и гранулематозным лимфаденитом

рам неиммунных клеток, сходных с культурами эпителиальных клеток [7]. Вирулентные штаммы прикрепляться к подобным рецепторам не способны [16].

Кроме того, существуют отличия в структуре и количестве F-белка. Повышенная экспрессия F-гена приводит к выраженному гуморальному иммунному ответу и как следствие к элиминации вакцинного вируса из организма животного, т.е. к ослабленной инфекции. Пониженная экспрессия F-гена способствует нейроинвазии с отложенным началом манифестации клинических признаков [21]. В серологических реакциях большинство штаммов имеют перекрёстные реакции.

Эпизоотология. К вирусу чувствителен широкий спектр наземных плотоядных. Клиника чумы плотоядных может быть вызвана у мышей и хомячков при интрацеребральном заражении. У домашних кошек, некоторых видов приматов, а также человека при парентеральном введении наблюдается развитие симптомов, сходных с таковыми при введении собакам живой модифицированной вакцины. Ряд изменений гемагглютинина на молекулярном уровне приводит к способности вируса распространяться

между некоторыми представителями диких плотоядных [18].

Несмотря на наличие чувствительных к CDV животных в дикой природе, собаки остаются основным резервуаром инфекции. Выделение вируса начинается через 7 сут после заражения, причём наибольшая концентрация вирусных частиц в этот момент наблюдается в экссудатах респираторного тракта. Таким образом, вирус способен к распространению воздушно-капельным путём, возможно трансплацентарное инфицирование. Максимальный период выделения вируса — 90 сут. Иммунитет к CDV длительный, тем не менее собаки, которые долгое время не иммунизируются, в ряде случаев (при стрессе, высокой дозе и/или вирулентности вируса) подвергаются инфицированию.

Наибольшая чувствительность к CDV отмечается у щенков в возрасте 3–6 мес. В ограниченных популяциях собак (например, в питомниках) выраженной возрастной чувствительности к вирусу не наблюдается.

Патогенез. В естественных условиях заражение происходит воздушно-капельным путём, при этом первоначально вирус попадает на эпителий верхних дыхательных путей. В течение 24 ч вирус размножается в макрофагах и распространяется с этими клетками через лимфатическую систему к миндальным и бронхиальным лимфатическим узлам. В период 2–4 сут значительно вырастает концентрация вирусных частиц в миндалинах, а также в заглоточных и бронхиальных лимфатических узлах, и лишь небольшое число CDV-инфицированных мононуклеарных клеток можно обнаружить в других лимфоидных органах [2]. С четвёртых по шестые сутки размножение вируса происходит преимущественно в лимфатических фолликулах селезёнки, лимфоидной ткани слизистой оболочки рта, тонкого кишечника, а также в мезентериальных лимфатических узлах и купферовских клетках печени. Всё это приводит к увеличению температуры и лейкопении в 3–6-е сутки после инфицирования. Лейкопения, а особенно лимфопения, опосредована поражением лимфоидных (как Т-, так и В-) клеток вирусом.

Дальнейшее распространение CDV к эпителиальным клеткам и ЦНС на 8–9-е сутки происходит гематогенно в виде клеточноассоциированной и плазмофазной виремии, что зависит от иммунного статуса животного. Выделение вируса со всеми жидкостями организма опосредовано колонизацией вирусом эпителиальных клеток даже в случае субклинического проявления инфекции. С 14-х суток животные с адекватным уровнем анти-CDV АТ и клеточным иммунитетом элиминируют вирус из организма, что коррелирует с исчезновением клинических признаков заболевания.

У собак со средним уровнем клеточного иммунитета и с задержкой в выработке АТ на 9–14-е сутки вирус проникает в эпителиальные ткани. Клинические признаки, которые при этом могут наблюдаться, при увеличении титра АТ также полностью исчезают вместе с элиминацией вируса из организма. Тем не менее иногда вирус может длительно персистировать в увеальной ткани, нейронах, а также в кожных покровах [10].

Выздоровление от инфекции, вызванной CDV, тесно связано с прекращением выделения вируса из организма, а также с формированием длительного иммунитета. На 9–14-е сутки у собак с недостаточным иммунным статусом вирус распространяется ко многим тканям, включая кожу, железы внешней и внутренней секреции, а также эпителий ЖКТ, респираторного тракта и мочеполовой системы. Клинические симптомы в этом случае наиболее выражены, а вирус персистирует в организме до самой смерти животного, которая обычно наступает в пределах 1–2-й недели [25].

В организме собак АТ вырабатываются к оболочечным и коровым детерминантам вируса. Только достаточный уровень антиоболочечных АТ может препятствовать возникновению персистентной инфекции ЦНС. Исход инфекции ЦНС зависит от присутствия циркулирующих IgG к H-гликопротеину [23].

Острая CDV-инфекция приводит к развитию лимфоцитарного апоптоза, уменьшению числа Т-клеток, а также иммуносупрессии [15]. Пренатальная и неонатальная инфекция может приводить к иммунодефицитному состоянию,

на фоне которого могут развиться другие инфекции (парвовирусная, клостридиоз и др.) [12].

Клинические признаки. Степень и характер развития клинических симптомов при данном заболевании зависят от таких факторов, как вирулентность штамма, возраст, а также иммунный статус животного. Во многих случаях CDV-инфекция может протекать бессимптомно. Часто наблюдаются умеренные клинические формы болезни, которые проявляются в виде вялости, потери аппетита, лихорадки, а также инфекции верхних дыхательных путей, что, в свою очередь, приводит к кашлю и одышке. Инфицирование щенков в неонатальном периоде может приводить к острой дыхательной недостаточности со смертельным исходом [19]. После переболевания субклинической формой инфекции у собак может развиваться кератоконъюнктивит.

Острая генерализованная форма чумы остаётся наиболее частой формой проявления болезни. Такая форма может встречаться у собак всех возрастов, однако наиболее подвержены ей невакцинированные щенки в возрасте 12–16 нед. или ещё более молодые животные с низким уровнем материнских АТ. Первоначальный подъём температуры нередко может остаться незамеченным. Первый признак заболевания в данном случае — серозный, переходящий в слизисто-гнойный конъюнктивит, сопровождающийся в течение нескольких суток сухим кашлем, который достаточно быстро становится влажным и продуктивным. Животные отказываются от еды, могут наблюдаться вомитус и диарея, что в конечном счёте приводит к истощению и дегидратации. Таким животным грозит внезапная смерть от системных нарушений, однако адекватная терапия существенно снижает подобные риски.

Неврологическая симптоматика может начать проявляться спустя 1–3 нед. после выздоровления от системного заболевания. Неврологическая симптоматика (острая или хроническая) всегда прогрессивная, с характерными скачкообразными периодами улучшения состояния животных. Неврологические осложнения — ключевой фактор, который влияет на исход инфекции. Конкретные клинические признаки будут зависеть от того, какая область ЦНС вовлечена в процесс. Так, например, у некоторых собак на фоне менингита наблюдается развитие гиперестезии, а также ригидность шейных мышц. Нарушения функции гиппокампа коррелируют с развитием тонически-клонических судорог, что может привести к эпилептическому статусу [5].

Диагностика. Постановка диагноза возможна на основе клинической картины и данных рутинной лабораторной диагностики. Так, для инфицированных щенков (до 3-недельного возраста) характерны тромбоцитопения и регенеративная анемия.

Одним из методов специфической диагностики, который рутинно используется региональными диагностическими лабораториями США, является МФА мазков эпителия конъюнктивы, миндалин или респираторного тракта. Антиген CDV обнаруживается в лейкоцитах на 2–5-е сутки после инфицирования, а также в эпителии конъюнктивы и гениталий при системной инфекции в пределах 3 нед. после инфицирования. Во время выздоровления возрастающий уровень АТ способен маскировать антиген, что приводит к получению ложноотрицательных результатов МФА, такой же эффект не исключен и при хронической CDV-инфекции. Вирус может быть выделен в течение длительного периода в макрофагах нижнего отдела респираторного тракта, до 60 сут вирус персистирует в коже, ЦНС, увеальной ткани.

С помощью ИФА обнаруживают вирусные антигены в сыворотке крови и ЦНС [8]. В ряде случаев возможно получение ложноположительных результатов. Оба метода — ИФА и МФА — не способны изолировать антиген CDV в жидкостях организма при нервной форме чумы. В подобных случаях необходимо использовать ОТ-ПЦР [13], который также способен различать вакцинный вирус от вирулентного [17].

Кроме того, возможно использование ИГХ-метода с применением пероксидазного или флуоресцентного конъюгатов [11].

«Золотым стандартом» определения иммунитета к чуме плотоядных остаётся РН. Уста-

новлена высокая степень корреляции между титром АТ в РН и уровнем защиты [1]. Нейтрализующие АТ направлены к мембранным белкам (H и F), которые начинают появляться с 10-х суток после инфицирования и могут персистировать вплоть до выздоровления животного. Кроме того, данные РН коррелируют с данными МФА, что позволяет использовать последний при оценке эффективности иммунного ответа [26].

ИФА, направленный на выявление специфических противовирусных IgM и IgG, позволяет определять стадию инфекции, а также прогноз развития заболевания [14].

Патологоанатомические изменения. У животных, инфицированных в неонатальном периоде, обычно отмечают атрофию тимуса. В случае системного заболевания наблюдают катаральный энтерит и пневмонию, при нервной форме — гиперкератоз носа и пальцев.

Для острой формы энцефалита в неонатальном периоде характерна дегенерация нейронов и миелиновой оболочки.

Гистологические исследования показывают, что CDV-включения (нуклеокапсиды вируса в сочетании с клеточным дебрисом) ацидофильны, 1–5 мкм в диаметре и могут быть найдены в цитоплазме эпителиальных клеток, ретикулярных клеток, лейкоцитов, глии и нейронов. Включения обнаруживают на 5–6-ю неделю после инфицирования в лимфоидной системе и мочевыводящих путях.

Профилактика. Иммунитет к чуме плотоядных после переболевания, а также после бустерной иммунизации длительный и способен препятствовать инфицированию животного при новом контакте с высоковирулентным штаммом CDV в высокой дозе. В этой связи первоначальная вакцинация против CDV подразумевает двукратную иммунизацию с 2–4-недельным интервалом. В дальнейшем необходимо периодически ревакцинировать собак в целях поддержания уровня АТ на необходимом уровне.

Резистентность к вирусу складывается из двух компонентов: клеточного и гуморального иммунитета, при этом именно уровень нейтрализующих АТ служит основным индикатором устойчивости к инфекции. Живые аттенуированные вакцины, полученные на основе штамма Onderstepoort, способствуют формированию напряжённого иммунитета в течение 3 лет, что было доказано в опытах с контрольным заражением [9]. Кроме того, возможность возникновения энцефалита после вакцинации при использовании данного штамма значительно ниже по сравнению со штаммом Rockborn [24].

Инактивированные вакцины не стимулируют формирование стерильного иммунитета, однако клинические признаки у животных, иммунизированных подобной вакциной, менее выражены по сравнению с невакцинированной группой. Векторные вакцины на основе аденовируса, а также вируса оспы канареек, экспрессирующего F- и H-антигены, показали свою эффективность в опыте с контрольным заражением [6, 20].

Инактивированные, а также рекомбинантные вакцины применяют для диких и экзотических плотоядных [4].

Был проведён ряд опытов по использованию противокоревой вакцины в качестве средства профилактики против CDV, однако формирования стерильного иммунитета добиться не удалось [3].

Литература

1. *Appel M.J.G., Robson D.A.* A microneutralization test for canine distemper virus // Amer. J. Vet. Res. — 1973. — V. 34. — P. 1459–1463.
2. *Appel M.J.G.* Pathogenesis of canine distemper // Amer. J. Vet. Res. — 1969. — V. 30. — P. 1167–1182.
3. *Chalmers W.S.K., Baxendale W.* A comparison of canine distemper vaccine and measles vaccine for the prevention of canine distemper in young puppies // Vet. Rec. — 1994. — V. 135. — P. 349–353.
4. *Coke R.L., Backues K.A., Hoover J.P. et al.* Serologic responses after vaccination of Fennec foxes (Vulpes zerda) and meerkats (Suricata suricatta) with a live, canarypox-vectored canine distemper virus vaccine // J. Zoo. Wildl. Med. — 2005. — V. 36. — P. 326–330.
5. *D'Intino G., Vaccari F., Sivilia S. et al.* A molecular study of hippocampus in dogs with convulsions during canine distemper virus encephalitis // Brain. Res. — 2006. — V. 1098. — P. 186–195.
6. *Fischer L., Tronel J.P., Pardo-David C. et al.* Vaccination of puppies born to immune dams with a canine

adenovirus-based vaccine protects against a canine distemper virus challenge // Vaccine. — 2002. — V. 20. — P. 3485–3497.
7. *Fujita K., Miura R., Yoneda M. et al.* Host range and receptor utilization of canine distemper virus analyzed by recombinant viruses: involvement of heparin-like molecule in CDV infection // Virology. — 2007. — V. 359. — P. 324–335.
8. *Gemma T., Iwatsuki K., Shin Y.S. et al.* Serological analysis of canine distemper virus using an immunocapture ELISA // J. Vet. Med. Sci. — 1996. — V. 58. — P. 791–794.
9. *Gore T.C., Lakshmanan N., Duncan K.L. et al.* Three-year duration of immunity in dogs following vaccination against canine adenovirus type-1, canine parvovirus, and canine distemper virus // Vet Ther. — 2005. — V. 6. — P. 5–14.
10. *Gröne A., Doherr M.G., Zurbriggen A.* Canine distemper virus infection of canine footpad epidermis // Vet. Dermatol. — 2004. — V. 15. — P. 159–167.
11. *Haines D.M, Martin C.A.L., Chelack B.J. et al.* Immunohistochemical detection of canine distemper virus in haired skin, nasal mucosa, and footpad epithelium: a method for antemortem diagnosis of infection // J. Vet. Diagn. Invest. — 1999. — V. 11. — P. 396–399.
12. *Headley S.A., Amude A.M., Alfieri A.F. et al.* Molecular detection of canine distemper virus and the immunohistochemical characterization of the neurologic lesions in naturally occurring old dog encephalitis // J. Vet. Diagn. Invest. — 2009. — V. 21. — P. 588–597.
13. *Keawcharoen J., Theamboonlers A., Jantaradsamee P. et al.* Nucleotide sequence analysis of nucleocapsid protein gene of canine distemper virus isolates in Thailand // Vet. Microbiol. — 2005. — V. 105. — P. 137–142.
14. *Kubo T., Kagawa Y., Taniyama T. et al.* Retrospective serological analysis of spontaneous CDV infection in 192 dogs // J. Vet. Med. Sci. — 2008. — V. 70. — P. 475–477.
15. *Kumagai K., Yamaguchi R., Uchida K. et al.* Lymphoid apoptosis in acute canine distemper // J. Vet. Med. Sci. — 2004. — V. 66. — P. 174–181.
16. *Lan N.T., Yamaguchi R., Kawabata A. et al.* Stability of canine distemper virus (CDV) after 20 passages in Vero-DST cells expressing the receptor protein for CDV // Vet. Microbiol. — 2006. — V. 118. — P. 117–188.
17. *Martella V., Elia G., Lucente M.S. et al.* Genotyping canine distemper virus (CDV) by a hemi-nested multiplex PCR provides a rapid approach for investigation of CDV outbreaks // Vet. Microbiol. — 2007. — V. 112. — P. 32–42.
18. *McCarthy A.J., Shaw M.A., Goodman S.J.* Pathogen evolution and disease emergence in carnivores // Proc. R. Soc. — 2007. — V. 274. — P. 3165–3174.
19. *Pandher K., Podell B., Gould D.H. et al.* Interstitial pneumonia in neonatal canine pups with evidence of canine distemper virus infection // J. Vet. Diagn. Invest. — 2006. — V. 18. — P. 201–204.
20. *Pardo M.C., Tanner P., Bauman J. et al.* Immunization of puppies in the presence of maternally derived antibodies against canine distemper virus // J. Comp. Pathol. — 2007. — V. 137. — P. S72–S72.
21. *Plattet P., Cherpillod P., Wiener D. et al.* Signal peptide and helical bundle domains of virulent canine distemper virus fusion protein restrict fusogenicity // J. Virol. — 2007. — V. 81. — P. 11413–11425.
22. *Plattet P., Rivals J.P., Zuber B. et al.* The fusion protein of wild-type canine distemper virus is a major determinant of persistent infection // Virology. — 2005. — V. 337. — P. 312–326.
23. *Rima B.K., Duffy N., Mitchell W.J. et al.* Correlation between humoral immune responses and presence of virus in the CNS in dogs experimentally infected with canine distemper virus // Arch. Virol. — 1991. — V. 121. — P. 1–8.
24. *Schultz R.D.* Duration of immunity for canine and feline vaccines: a review // Vet. Microbiol. — 2006. — V. 117. — P. 75–79.
25. *Summers B.A., Greisen H.A., Appel M.J.G.* Canine distemper encephalomyelitis: variation with virus strain // J. Comp. Pathol. — 1984. — V. 94. — P. 65–75.
26. *Twark L., Dodds W.J.* Clinical use of serum parvovirus and distemper virus antibody titers for determining revaccination strategies in healthy dogs // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 2000. — V. 217. — P. 1021–1024.
27. *von Messling V., Svitek N., Cattaneo R.* Receptor (SLAM [CD150]) recognition and the V protein sustain swift lymphocyte-based invasion of mucosal tissue and lymphatic organs by a morbillivirus // J. Virol. — 2006. — V. 80. — P. 6084–6092.

2.4.1.5.2. Коронавирусный энтерит собак (см. пар. 1.2.2.2.2)

(*Мухин А.Н., Раев С.А., Непоклонова И.В., Алипер Т.И.*)

Коронавирусный энтерит собак — контагиозное вирусное заболевание, характеризующееся геморрагическим воспалением ЖКТ, обезвоживанием и общим истощением организма.

Этиология. Возбудителем коронавирусного энтерита собак является коронавирус собак (CCoV — canine coronavirus), входящий в сем. *Coronaviridae* род *Alphacoronavirus*. Представители этого семейства поражают различные виды животных, включая человека, КРС, свиней, лошадей, собак, кошек, птиц,

грызунов. От собак с диареей выделено множество штаммов CCoV. Имеется генетическое родство между CCoV и коронавирусом кошек (FCoV), который наряду с коронавирусом собак входит в род *Alphacoronavirus* подгруппу b [3]. Существуют два типа коронавируса собак: CCoV-1 и CCoV-2, отличающиеся нуклеотидными заменами в гене, кодирующем спайк-белок. CCoV-2 схож с вирусом трансмиссивного гастроэнтерита свиней (TGEV). Кроме того, от собак выделены штаммы-рекомбинанты CCoV и TEGV [6], поэтому CCoV-2 разделен на два подтипа: CCoV-2a (штаммы, подобные TEGV) и CCoV-2b (штаммы-рекомбинанты CCoV и TEGV). Штаммы CCoV-2 обладают большей вирулентностью по сравнению CCoV-1. Учитывая строгое генетическое родство CCoV, FCoV, TEGV и респираторного коронавируса свиней, в настоящее время эти вирусы рассматриваются как адаптированные к разным видам животных варианты одного вируса — альфакоронавируса 1 (AlphaCoV 1) — см. пар. 1.2.2.2.2. Существуют также пантропный коронавирус собак (штамм CB/05), который был выделен в Италии от собак с тяжёлым гастроэнтеритом и поражением лёгких и ЦНС, отличающийся заменой в D125N в спайк-белке [7], и респираторный коронавирус собак (входит в подгруппу a рода *Betacoronavirus*), вызывающий у собак респираторную патологию, рассматриваемый как вариант коронавируса КРС (BCoV) [13, 14].

Как и другие коронавирусы, CCoV достаточно устойчив во внешней среде и сохраняет инфекционную активность длительный период времени в замороженном состоянии. Вирус стабилен в фекалиях 40 ч при комнатной температуре и более 60 ч при 4 °C.

Эпизоотология. Впервые CCoV был выделен от военных собак в 1971 г. К настоящему времени отмечались вспышки коронавирусного энтерита у собак по всему миру. Этиологическое значение коронавируса в патологии ЖКТ у собак до сих пор не установлено, однако у 16–57% собак с диареей в Японии выявляли вирус или его нуклеиновую кислоту в фекалиях [1]. В Австралии у 83% собак с диареей находили IgM к коронавирусу [15]. Серологические исследования говорят о том, что CCoV персистирует в собачьей популяции и может быть причиной энтеритов. Коронавирус очень контагиозен и быстро распространяется в группах собак. Особенно чувствительны к вирусу новорождённые щенки. Вирус выделяется с фекалиями инфицированных животных недели или даже месяцы, и контаминированная внешняя среда служит главным фактором распространения инфекции [27].

Патогенез. Инкубационный период при коронавирусной инфекции короток и составляет 1–4 сут в природе и 1–2 сут в экспериментальных условиях. Максимальное количество вируса выделяется с фекалиями на 3–14-е сутки после заражения, вместе с тем вирус обнаруживали методом ОТ-ПЦР в фекалиях инфицированных в естественных условиях собак в течение 6 мес. после болезни.

После орального заражения вирус попадает в эпителиальные клетки ворсинок тонкого отдела кишечника, где и происходит его репликация. Кроме того, после поглощения вируса макрофагами пейеровых бляшек вирус транспортируется в другие лимфоидные ткани. CCoV может персистировать в лимфоидной ткани латентно инфицированных собак. Коронавирус собак реплицируется в цитоплазме эпителиальных клеток и накапливается во внутрицитоплазменных вакуолях. Вирионы из вакуолей могут высвобождаться в межклеточное пространство непосредственно через клеточную мембрану или путём лизиса цитоплазмы инфицированных клеток. После продукции зрелых вирионов эпителиальные клетки погибают и отрываются от ворсинок, в результате чего ворсинки укорачиваются. Нарушается всасывающая функция кишечника, возникает диарея. Одновременно в базальном слое эпителия крипт возрастает регенеративная активность и увеличивается количество незрелых эпителиальных клеток. Эпителий крипт не разрушается, наоборот, наблюдается его гиперплазия. Степень дегенерации эпителия поражённых ворсинок может быть различна. Наблюдается инфильтрация слизистой оболочки мононуклеарными клетками. В отличие от парвовирусной инфекции некроз слизистой и кровоизлияния выражены гораздо слабее [3, 27].

Как и большинство коронавирусов, CCoV имеет мутанта, вызывающего болезнь с сильными клиническими проявлениями. Крайне вирулентный штамм CB/05 становится причиной мультисистемной инфекции с клиническими признаками, напоминающими парвовирусную инфекцию, включая геморрагический гастроэнтерит и лейкопению. Случаи заболевания собак, вызванные пантропным штаммом коронавируса, зарегистрированы в Италии, Бельгии и Греции [2, 10, 16].

У собак возможна сочетанная парво- и коронавирусная инфекция.

Секундарная бактериальная инфекция, вызванная грамотрицательной и анаэробной микрофлорой, отягощает течение коронавирусного энтерита.

Клинические признаки. Дифференцировать коронавирусную инфекцию от энтеритов другого происхождения по клиническим признакам крайне сложно. Коронавирусный энтерит обычно протекает гораздо легче парвовирусного, клинические признаки могут быть выражены или практически отсутствовать. Поражаются собаки всех пород, возрастов, обоих полов, что контрастирует с CPV-2-инфекцией, которая обычно охватывает собак в возрасте до 2 лет. У инфицированных собак, как правило, возникают диарея, иногда рвота, фекалии жёлто-зелёного цвета, очень зловонные, иногда содержат кровь. Отсутствие аппетита и вялость являются дополнительными признаками. В отличие от CPV-2-инфекции, повышения температуры тела и лейкопении не отмечаются. Основная причина обезвоживания и электролитного дисбаланса — диарея. Большинство собак выздоравливают на 8–10-е сутки после начала болезни без всякого лечения. При наличии секундарной инфекции болезнь протекает тяжелее, а процесс выздоровления может затянуться [3].

Клинические признаки инфекции, вызванной пантропным коронавирусом, включают в себя повышение температуры тела до 39,5–40,0 °C, вялость, рвоту, анорексию, кровавую диарею, лейкопению, поражения ЦНС, приводящие к гибели животных в течение 2 сут [28].

Патологические изменения. Патологические изменения при коронавирусной инфекции незначительны. Кишечные петли утолщены, набухшие, содержимое жёлто-зёленого цвета. Мезентериальные лимфоузлы обычно увеличены и отечны. Характерными изменениями являются атрофия и расплавление ворсинок, углубление кишечных крипт. Отмечается гиперплазия базального эпителия ворсинок.

Патологические изменения, вызванные пантропным коронавирусом, включают геморрагический энтерит, наличие серозного асцита в брюшной полости, двухстороннюю пневмонию, инфаркт почек, увеличение селезёнки и мезентериальных лимфоузлов [4, 28].

Диагностика. Лабораторная диагностика коронавирусной инфекции собак направлена на индикацию и идентификацию возбудителя или его нуклеиновой кислоты в фекалиях и выявление АТ к нему в сыворотке крови.

ЭМ-методом негативного контрастирования позволяет обнаружить коронавирус в свежих фекалиях, однако данный способ в повседневной практике не используется. Выделение вируса в культуре клеток проблематично, так как коронавирус собак плохо репродуцируется в культуре клеток. Поэтому в настоящее время для лабораторной диагностики коронавирусного энтерита собак применяют ОТ-ПЦР [12, 20], которая позволяет обнаружить CCoV в фекалиях и определить генотипы вируса, вызвавшего заболевание [8, 21].

Для выявления АТ к CCoV используют РН и ИФА [22, 26].

Профилактика. Для специфической профилактики коронавирусного энтерита собак применяют инактивированные и живые аттенуированные вакцины из штаммов CCoV, как правило, входящие в состав поливалентных препаратов против инфекционных болезней собак [25].

Собак вакцинируют с двухмесячного возраста двукратно с интервалом 3–4 нед., с ежегодной ревакцинацией.

Вакцинация инактивированными вакцинами не даёт полной защиты от инфицирования коронавирусом. У вакцинированных собак наблюдается ограниченная репликация вируса

в кишечнике после контрольного заражения [11, 23]. Напротив, живые вакцины дают стерильный противовирусный иммунитет [17–19, 24].

Большое значение для защиты от коронавирусной инфекции имеет секреция IgA слизистой оболочкой пищеварительного тракта: чем больше секретируется IgA, тем лучше защита [9].

Роль вакцинации в защите от CCV-инфекции неясна, так как болезнь часто протекает без значительных клинических проявлений.

Перекрёстная защита от пантропного коронавируса не изучена, но при заражении штаммом CB/05 собак, ранее перенёсших коронавирусный энтерит, клинические признаки выражены значительно слабее, чем у контрольных животных [5].

Литература

1. *Bandai C., Ishiguro S., Masuya N. et al.* Canine coronavirus infections in Japan: virological and epidemiological aspects // J. Vet. Med. Sci. — 1999. — V. 61. — P. 731–736.
2. *Buonavoglia C., Decaro N., Martella V. et al.* Canine coronavirus highly pathogenic for dogs // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — P. 492–494.
3. *Decaro N., Buonavoglia C.* An update on canine coronaviruses: viral evolution and pathobiology // Vet. Microbiol. — 2008. — V. 132. — P. 221–234.
4. *Decaro N., Campolo M., Lorusso A. et al.* Experimental infection of dogs with a novel strain of canine coronavirus causing systemic disease and lymphopenia // Vet. Microbiol. — 2008. — V. 128. — P. 253–260.
5. *Decaro N., Elia G., Martella V. et al.* Immunity after natural exposure to enteric canine coronavirus does not provide complete protection against infection with the new pantropic CB/05 strain // Vaccine. — 2010. — V. 28. — P. 724–729.
6. *Decaro N., Mari V., Elia G. et al.* Recombinant canine coronaviruses in dogs, Europe // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — P. 41–47.
7. *Decaro N., Martella V., Elia G. et al.* Molecular characterization of the virulent canine coronavirus CB/05 strain // Virus Res. — 2007. — V. 125. — P. 54–60.
8. *Decaro N., Martella V., Ricci D. et al.* Genotype-specific fluorogenic RT-PCR assays for the detection and quantitation of canine coronavirus type I and type II RNA in faecal samples of dogs // J. Virol. Methods. — 2005. — V. 130. — P. 72–78.
9. *Decaro N., Pratelli A., Tinelli A. et al.* Fecal immunoglobulin A antibodies in dogs infected or vaccinated with canine coronavirus // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 2004. — V. 11. — P. 102–105.
10. *Evermann J.F., Abbott J.R., Han S.* Canine coronavirus associated puppy mortality without evidence of concurrent canine parvovirus infection // J. Vet. Diagn. Invest. — 2005. — V. 17. — P. 610–614.
11. *Fulker R., Wasmoen T., Atchison R. et al.* Efficacy of an inactivated vaccine against clinical disease caused by canine coronavirus // In: Corona- and related viruses / Eds.: P.J. Talbot, G.A. Levy. — New York: Plenum Press, 1995. — P. 229–234.
12. *Ham C., Maes R., Vilnis A. et al.* An RT-PCR assay to detect canine coronavirus and porcine transmissible gastroenteritis infections, p 60 // In: Proceedings of the American Association of Veterinarian Laboratory Diagnoses. — Little Rock, AR., 1996. — 60 p.
13. *Kaneshima T., Hohdatsu T., Hagino R. et al.* The infectivity and pathogenicity of a group 2 bovine coronavirus in pups // J. Vet. Med. Sci. — 2007. — V. 69. — P. 301–303.
14. *Lorusso A., Desario A., Mari V. et al.* Molecular characterization of a canine respiratory coronavirus strain detected in Italy // Virus Res. — 2009. — V. 141. — P. 96–100.
15. *Naylor M.J., Monckton R.P., Lehrbach P.R. et al.* Canine coronavirus in Australian dogs // Aust. Vet. J. — 2001. — V. 79. — P. 116–119.
16. *Ntafis V., Mari V., Danika S. et al.* An outbreak of canine coronavirus in puppies in a Greek kennel // J. Vet. Diagn. Invest. — 2010. — V. 22. — P. 320–323.
17. *Pardo M.C., Mackowiak M.* Efficacy of a new canine origin, modified live virus vaccine against canine coronavirus // Canine Pract. — 1999. — V. 24. — P. 6–8.
18. *Pardo M.C., Mackowiak M.* Safety of a new modified live virus vaccine against canine coronavirus // Canine Pract. — 2000. — V. 25. — P. 16–19.
19. *Pratelli A.* High-cell-passage canine coronavirus vaccine providing sterilizing immunity // J. Small Anim. Pract. — 2008. — V. 48. — P. 574–578.
20. *Pratelli A., Buonavoglia D., Martella V. et al.* Diagnosis of canine coronavirus infection using nested-PCR // J. Virol. Methods. — 2000. — V. 84. — P. 91–94.
21. *Pratelli A., Decaro M., Tinelli A. et al.* Two genotypes of canine coronavirus simultaneously detected in the fecal samples of dogs with diarrhea // J. Clin. Microbiol. — 2004. — V. 42. — P. 1797–1799.
22. *Pratelli A., Elia G., Martella V. et al.* Prevalence of canine coronavirus antibodies in dogs in the south of Italy by enzyme-linked immunosorbent assay // J. Virol. Methods. — 2002. — V. 102. — P. 67–71.
23. *Pratelli A., Tinelli A., Decaro N. et al.* Efficacy of an inactivated canine coronavirus vaccine in pups // New Microbiol. — 2003. — V. 26. — P. 151–155.
24. *Pratelli A., Tinelli A., Decaro N. et al.* Safety and efficacy of a modified-live canine coronavirus vaccine in dogs // Vet. Microbiol. — 2004. — V. 99. — P. 43–49.

25. *Schultz R.D.* Duration of immunity for canine and feline vaccines: a review // Vet. Microbiol. — 2006. — V. 117. — P. 75–79.
26. *Soma T., Hara M., Ishii H. et al.* Antibody testing against canine coronavirus by immunoperoxidase plaque staining // Vet. Res. Commun. — 2001. — V. 25. — P. 327–336.
27. *Tennant B.J., Gaskell R.M., Jones R.C. et al.* Studies on the epizootiology of canine coronavirus // Vet. Rec. — 1993. — V. 132. — P. 7–11.
28. *Zappulli V., Caliari D., Cavicchioli L. et al.* Systemic fatal type II coronavirus infection in a dog: pathological findings and immunohistochemistry // Res. Vet. Sci. — 2008. — V. 84. — P. 278–282.

2.4.1.5.3. Парвовирусный энтерит собак (см. пар. 1.2.1.3.9)

(*Мухин А.Н., Раев С.А., Непоклонова И.В., Алипер Т.И.*)

Парвовирусный энтерит собак — высококонтагиозное вирусное заболевание, характеризующееся острым геморрагическим энтеритом, обезвоживанием организма, лейкопенией и миокардитом.

Этиология. Возбудителем парвовирусного энтерита собак является парвовирус собак 2 (CPV-2 — canine parvovirus 2) из рода *Parvovirus* сем. *Parvoviridae*. CPV-2 близкородственен вирусу панлейкопении кошек (FPV) и вирусу энтерита норок (MEV).

Существует также CPV-1 (или MVC — minute virus of canines), впервые выделенный из фекалий собак в 1967 г., значительно отличающийся по своим молекулярно-биологическим и антигенным свойствам от CPV-2 и не имеющий значительной этиологической роли в инфекционной патологии собак.

Как и все парвовирусы, парвовирус собак реплицируется в быстроделящихся клетках и очень устойчив к условиям внешней среды: в фекалиях, на контаминированных предметах ухода, подстилке может сохраняться более полугода. Вирус устойчив к действию липорастворителей, например эфиру и хлороформу, однако многие детергенты и дезинфектанты (гипохлорит натрия и др.) инактивируют его.

С момента открытия вируса в 1970-х годах [2, 12] происходили генетические изменения и появлялись новые штаммы. В 1980 г. был выделен новый сероварианта, получивший название CPV-2a, а в 1984 г. — CPV-2b. Новые штаммы отличались от классического различной способностью реагировать с МАТ к CPV-2 [9, 15]. Существует как минимум шесть или семь изменений а.о. между FPV и CPV-2, и по крайней мере пять или шесть замен а.о. в капсидном белке VP2 между вариантами CPV-2a/b и оригинальным CPV-2, в то время как штаммы CPV-2a отличаются от CPV-2b только N426D в главном антигенном сайте капсида вируса. В настоящее время у собак практически не встречаются классические штаммы CPV-2: в США и Японии превалируют CPV-2b варианты, в Европе и на Ближнем Востоке — CPV-2a и CPV-2b. В 2000 г. от леопардов был выделен новый сероварианта парвовируса собак CPV-2c, отличающийся от CPV-2a/b одной заменой VP2/N426E [4]. Долгое время не было сообщений о выделении штаммов парвовируса этого типа от других животных, но теперь CPV-2c выделяется от домашних собак и кошек в Америке, Европе и Азии.

Для прикрепления к клетке парвовирус собак использует клеточный трансферриновый рецептор (TfR); таким образом, мутации в гене, кодирующем капсидный белок VP2, способствуют расширению спектра потенциальных хозяев вируса [8, 16, 17].

Несмотря на антигенные отличия в белке VP2, все сероварианта кросс-реактивны в РТГА и РН с поликлональными сыворотками.

Эпизоотология. В естественных условиях к CPV-2 восприимчивы большинство животных семейства собачьих (*Canidae*): домашние и кустарниковые собаки (*Speothos venaticus*), койоты (*Canis latrans*), майконги (*Cerdocyon thous*), гривастые волки (*Chrysocyon brachyurus*) и др. Экспериментальная инфекция может быть вызвана у хорьков, норок и кошек, но клинические признаки выражены слабо. Оригинальные CPV-2-изоляты вызывают кишечную инфекцию только у собак в отличие от CPV-2a/b-изолятов, которые в экспериментальных и естественных условиях могут инфицировать кошачьих. CPV-2c варианты, первоначально

выделенные от леопардов, поражают собак и кошек [4, 10, 11, 18].

CPV-2 крайне контагиозен, у восприимчивых животных риск заражения очень высок. Источником инфекции служат больные собаки, которые выделяют вирус во внешнюю среду с фекалиями, а также вирусоносители. Парвовирус передаётся от собаки к собаке воздушно-капельным путём или через контаминированные предметы.

У домашних собак инфицирование парвовирусом может протекать субклинически, без проявления признаков заболевания. Клинические признаки парвовирусного энтерита, особенно у щенков, напоминают таковые при гельминтозах, поражении простейшими или при бактериальных кишечных инфекциях.

Инкубационный период при заражении CPV-2 длится 7–14 сут, в экспериментальных условиях — 4–5 сут. Для CPV-2{a, b, c}-штаммов инкубационный период может составлять 4–6 сут.

Острый парвовирусный энтерит отмечается у собак обоих полов, всех пород и возрастов. Особенно чувствительны щенки в возрасте от 6 нед. до 6 мес. и собаки пород ротвейлер, доберман, лабрадор, американский стаффордширский терьер, немецкая овчарка.

Летальность от парвовирусного энтерита колеблется в пределах 30–50%, но в отдельных случаях может достигать 100%.

Патогенез. Первичное размножение вируса происходит в лимфоидной ткани глоточных, мезентериальных лимфоузлов и в тимусе. Затем посредством виремии вирус попадает в крипты тонкого отдела кишечника. Виремия отмечается на 1–5-е сутки после инфицирования. Вирус локализуется в эпителии (выстилающем ротовую полость, глотку, пищевод, тонкий кишечник) и лимфоидной ткани тимуса, лимфатических узлов и костном мозге. В это время CPV-2 может быть выделен из лёгких, селезёнки, печени, почек, миокарда [1, 11].

Размножение парвовируса в эпителиальных клетках слизистой оболочки тонкого кишечника приводит к их гибели, в результате нарушается процесс регенерации клеток всасывающего эпителия, происходящий в тонком кишечнике за 1–3 сут, ворсинки укорачиваются, ухудшается всасывающая функция кишечника.

Репликация вируса в костном мозге и лимфопоэтической ткани вызывает нейтропению и лейкопению. Секундарная бактериальная инфекция, связанная грамотрицательной и анаэробной микрофлорой, служит дополнительной причиной повреждения кишечника, бактеремии, эндотоксемии и тромбоза.

Активная экспрессия парвовируса начинается на 3–4-е сутки после заражения, главным образом до появления явных клинических признаков. Вирус выделяется с фекалиями, достигая максимума на 7–10-е сутки после инфицирования.

Клинические признаки. Парвовирусная инфекция характеризуется двумя главными клиническими признаками: поражением ЖКТ и миокардитом, однако могут повреждаться кожа и нервная система. Также не исключены признаки, вызванные секундарной инфекцией, и тромбоз. Возможны варианты от бессимптомного течения до острой смертельной инфекции. Бессимптомная или субклиническая CPV-2-инфекция часто встречается у собак. Тяжесть течения болезни зависит от возраста животного, его породы, иммунного статуса и уровня стресса. Большинство тяжёлых случаев инфекции приходится на щенков моложе 12 нед.

Энтерит характерен при поражении всеми штаммами парвовируса. Клинические признаки включают диарею, рвоту, анорексию, выраженное обезвоживание. Фекалии жёлто-зелёные, зловонные, могут содержать кровь. Ректальная температура повышается до 40–41 °C, отмечается лейкопения. Смерть наступает в течение 2 сут от сепсиса и/или тромбоза.

Возможны поражения нервной системы в результате кровоизлияния в мозг, гипогликемии, сепсиса или нарушения электролитного обмена.

CPV-2-индуцированный миокардит возникает, как правило, при внутриутробном заражении и у щенков моложе 8 нед. Щенки с миокардитом обычно погибают. Симптомы миокардита могут иметь место на фоне энтерита или возникать без других клинических признаков. Проявления миокардита различаются,

зависят от индивидуальных особенностей организма животного и выражаются по-разному: как острая диарея и смерть без клинических признаков поражения сердца; диарея, выздоровление и внезапная смерть через несколько недель или даже месяцев, вызванная поражением миокарда.

Патологоанатомические изменения. На ранней стадии болезни повреждения более выражены в дистальной части тонкого кишечника, позднее — в тощей кишке. Кишечник утолщён, частично обесцвечен, просвет заполнен слизью, иногда с кровью. Грудные и абдоминальные лимфоузлы увеличены. Кишечные изменения характеризуются некрозом эпителия крипт тонкого кишечника. Клетки сквамозного эпителия содержат большое количество телец-включений. Патологические изменения говорят об умеренном диффузном геморрагическом энтерите. Нарушается регенерация клеток эпителия крипт, ворсинки укорачиваются, как результат — коллапс слизистой оболочки кишечника. Наблюдается некроз лимфатических узлов, тимуса, селезёнки. У собак с септицемией лёгочная ткань отёчна.

Гистологические изменения характерны для энтерита, с помощью иммунохимических методов парвовирус можно обнаружить в препаратах миндалин, глотки, пищевода, тонкого кишечника, спинного мозга, селезёнки, тимуса, мезентериальных лимфоузлов, миокарда.

Изменения в миокарде представляют собой негнойный миокардит с множественной инфильтрацией миокарда лимфоцитами и плазматическими клетками. В ядрах кардиомиоцитов отмечают базофильные тельца-включения, содержащие вирусные частицы.

Диагностика. Внезапная рвота, диарея с кровью у собак моложе 2 лет могут служить достаточным основанием для подозрения на парвовирусную инфекцию, однако клинические признаки нехарактерны и могут сопутствовать бактериальным кишечным инфекциям, поражениям простейшими, гельминтозам и т.п., поэтому для постановки диагноза необходимы лабораторные исследования.

Лабораторная диагностика парвовирусного энтерита направлена на индикацию и идентификацию возбудителя или его нуклеиновой кислоты в фекалиях и выявление АТ к нему в сыворотке крови.

Парвовирус собак обладает способностью агглютинировать эритроциты свиньи, зелёной мартышки, человека и др. РГА позволяет обнаружить гемагглютинирующий агент в фекалиях собак с диареей, а РТГА со специфической сывороткой идентифицировать его как CPV-2.

В настоящее время для индикации и идентификации вирусного антигена в фекалиях чаще используют ИФА, в том числе твердофазный. Иммунострипы позволяют быстро и точно определить наличие парвовируса в фекалиях или мазке из прямой кишки с момента появления первых клинических признаков и в течение 7–10 сут [14].

ПЦР и ПЦР-РВ — высокочувствительные методы, позволяющие обнаружить ДНК парвовируса в фекалиях и дифференцировать варианты CPV-2{a, b, c}, вызвавшего инфекцию, а также отличить патогенный вирус от вакцинного, так как при применении живых аттенуированных вакцин для профилактики парвовирусного энтерита вакцинный вирус может выделяться с фекалиями до 5–7 сут после вакцинации [5, 7].

Для выявления АТ к CPV-2 используют РТГА, РН и ИФА. Исследуют парные сыворотки крови, взятые в момент появления клинических признаков и через 10–14 сут. Сероконверсия свидетельствует о парвовирусной инфекции.

Профилактика. Профилактика парвовирусной инфекции собак основана на ветеринарно-санитарных мероприятиях, цель которых — недопущение распространения вируса во внешней среде и создание иммунной популяции животных путём профилактической вакцинации.

На первом этапе для профилактической иммунизации собак применяли инактивированные вакцины, приготовленные из вирулентных штаммов CPV-2, однако во многих случаях эти вакцины защищали от клинических проявлений болезни, но не от инфицирования парвовирусом, кроме того, инактивированные

вакцины не стимулируют клеточный иммунитет и выработку секреторных АТ в кишечнике собак [3, 19].

В настоящее время для вакцинации собак применяют живые модифицированные вакцины, полученные из аттенуированных штаммов CPV-2, выращенных на культурах клеток, как правило, входящие в состав поливалентных препаратов.

Щенков вакцинируют с 6-недельного возраста (некоторыми вакцинами с 4-недельного) двукратно с интервалом 21–28 сут. Продолжительность иммунитета составляет не более 12 мес., и поэтому ревакцинацию животных необходимо проводить ежегодно [6].

На вакцинацию щенков от парвовирусного энтерита сильно влияет наличие у них колостральных АТ. Щенки получают АТ с молозивом от иммунных сук, и до 6-недельного возраста их уровень может быть высок и препятствовать нормальной вакцинации, но при этом его может быть недостаточно для защиты от вирулентного вируса. В условиях, когда риск заражения парвовирусом высок, вакцины с повышенным содержанием антигена применяют начиная с 4-недельного возраста.

В связи с распространением среди собак сероваринтов CPV-2{a, b, c} необходимо, чтобы используемый в вакцине штамм парвовируса надёжно защищал животных от заражения любым вариантом вируса [13, 20–22].

Наличие качественных вакцин и регулярная вакцинация позволили в последнее время значительно снизить число регистрируемых случаев парвовирусного энтерита среди собак.

Литература

1. *Appel M.J.G., Parrish C.R.* Canine parvovirus type 2 // In: Virus infections of carnivores / Ed. M.J.G. Appel. — Amsterdam: Elsevier, 1987. — P. 69–72.
2. *Appel M.J.G., Scott W.F., Carmichael L.E.* Isolation and immunization studies of canine parvo-like virus from dogs with haemorrhagic enteritis // Vet. Rec. — 1979. — V. 105. — P. 156–159.
3. *Atkinson M.* Canine parvovirus vaccination // Vet. Rec. — 2006. — V. 159. — № 26. — P. 895.
4. *Decaro N., Buonavoglia C.* Canine parvovirus — a review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c // Vet. Microbiol. — 2012. — V. 155. — № 1. — P. 1–12.
5. *Decaro N., Elia G., Martella V. et al.* A real-time PCR assay for rapid detection and quantization of canine parvovirus type 2 in the faeces of dogs // Vet. Microbiol. — 2005. — V. 105. — P. 19–28.
6. *De Cramer K.G., Stylianides E., van Vuuren M.* Efficacy of vaccination at 4 and 6 weeks in the control of canine parvovirus // Vet. Microbiol. — 2011. — V. 149. — № 1–2. — P. 126–132.
7. *Elia G., Cavalli A., Desario C. et al.* Detection of infectious canine parvovirus type 2 by mRNA real-time RT-PCR // J. Virol. Methods. — 2007. — V. 146. — № 1–2. — P. 202–208.
8. *Goodman L.B., Lyi S.M., Johnson N.C. et al.* Binding site on the transferrin receptor for the parvovirus capsid and effects of altered affinity on cell uptake and infection // J. Virol. — 2010. — V. 84. — № 10. — P. 4969–4978.
9. *Hafenstein S., Bowman V.D., Sun T. et al.* Structural comparison of different antibodies interacting with parvovirus capsids // J. Virol. — 2009. — V. 83. — № 11. — P. 5556–5566.
10. *Hoelzer K., Parrish C.R.* The emergence of parvoviruses of carnivores // Vet. Res. — 2010. — V. 41. — № 6. — P. 39.
11. *Hueffer K., Parrish C.R.* Parvovirus host range, cell tropism and evolution // Curr. Opin. Microbiol. — 2003. — V. 6. — P. 392–398.
12. *Kelly W.R.* An enteric disease of dogs resembling feline panleucopaenia virus // Aust. Vet. J. — 1978. — V. 54. — P. 593.
13. *Larson L.J., Schultz R.D.* Do two current canine parvovirus type 2 and 2b vaccines provide protection against the new type 2c variant? // Vet. Ther. — 2008. — V. 9(2). — P. 94–101.
14. *Marulappa S.Y., Kapil S.* Simple tests for rapid detection of canine parvovirus antigen and canine parvovirus-specific antibodies // Clin. Vaccine. Immunol. — 2009. — V. 16. — № 1. — P. 127–131.
15. *Nakamura M., Nakamura K., Miyazawa T. et al.* Monoclonal antibodies that distinguish antigenic variants of canine parvovirus // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 2003. — V. 10. — № 6. — P. 1085–1089.
16. *Palermo L.M., Hafenstein S.L., Parrish C.R.* Purified feline and canine transferrin receptors reveal complex interactions with the capsids of canine and feline parvoviruses that correspond to their host ranges // J. Virol. — 2006. — V. 80. — № 17. — P. 8482–8492.
17. *Parker J.S., Murphy W.J., Wang D. et al.* Canine and feline parvoviruses can use human or feline transferrin receptors to bind, enter and infect cells // J. Virol. — 2001. — V. 75. — P. 3896–3902.
18. *Parrish C.R.* Host range relationships and the evolution of canine parvovirus // Vet. Microbiol. — 1999. — V. 69. — P. 29–40.
19. *Pollock R.V., Carmichael L.E.* Use of modified live feline panleukopenia virus vaccine to immunize dogs

against canine parvovirus // Amer. J. Vet. Res. — 1983. — V. 44. — P. 169–175.
20. *Pratelli A., Cavalli A., Martella V. et al.* Canine parvovirus (CPV) vaccination: comparison of neutralizing antibody response in pups after inoculation with CPV2 or CPV2b modified live virus vaccine // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 2001. — V. 8. — P. 612–615.
21. *Siedek E.M., Schmidt H., Sture G.H. et al.* Vaccination with canine parvovirus type 2 (CPV-2) protects against challenge with virulent CPV-2b and CPV-2c // Berl. Munch. Tierarztl Wochenschr. — 2011. — V. 124. — № 1–2. — P. 58–64.
22. *Spibey N., Greenwood I., Tarpey S. et al.* Canine parvovirus type 2 vaccine protects dogs following challenge with a recent type 2c strain // Vet. Microbiol. — 2007. — V. 128. — № 1–2. — P. 48–55.

2.4.1.5.4. Инфекционный гепатит собак (болезнь Рубарта) (см. пар. 1.2.1.3.1) (*Мухин А.Н., Раев С.А., Непоклонова И.В., Алипер Т.И.*)

Инфекционный гепатит собак (болезнь Рубарта) — контагиозное вирусное заболевание, характеризующееся воспалительными и дегенеративно-некротическими процессами в печени.

Этиология. Инфекционный гепатит собак вызывается аденовирусом собак 1 (CAV-1), являющимся представителем сем. *Adenoviridae* рода *Mastadenovirus*. Все распространённые в мире штаммы CAV-1 серологически идентичны, и антигенно, и генетически отличаются от CAV-2, вызывающего у собак инфекционный трахеобронхит [7, 9]. Мутантный вариант CAV-2 выделяли также от собак и щенков с геморрагической диареей [12].

Как и другие аденовирусы, CAV-1 устойчив во внешней среде, сохраняет жизнеспособность в течение нескольких дней на контаминированных поверхностях при комнатной температуре и в течение нескольких месяцев при 4 °С. Резистентен к действию УФ-излучения, эфира, хлороформа, кислот. Инактивируется в течение 3 мин при 60 °С. Чувствителен к фенолу, йодидам, гидрооксиду натрия.

Эпизоотология. Аденовирус собак первого типа вызывает заболевание у домашних собак, койотов, лис и других собачьих (*Canidae*) и медвежьих (*Ursidae*) [11, 17]. Наличие АТ к CAV-1 у куньих и диких собачьих говорит о широком распространении аденовирусной инфекции в природе [2, 15].

CAV-1 выделяется из всех тканей и со всеми секретами организма собак во время острой стадии болезни. На 10–14-е сутки после начала инфекции вирус обнаруживается исключительно в почках и выделяется только с мочой следующие 6–9 мес. Основной путь передачи вируса — оральный или ороназальный. Вирус передаётся от собаки к собаке, но чаще через контаминированную внешнюю среду, включая предметы ухода, кормушки и т.п. Фактором передачи аденовируса могут быть люди, а также кровососущие эктопаразиты.

Патогенез. Первоначально после ороназального заражения вирус локализуется в миндалинах и оттуда с лимфой через грудной лимфатический проток попадает в регионарные лимфатические узлы. В следующие 4–8 сут наступает виремия, вирус распространяется во все органы и ткани и выделяется со всеми секретами организма, включая слюну, мочу, фекалии. Клетки паренхимы печени и эндотелий сосудов являются основными целями аденовируса. Первичные клеточные поражения в печени, почках, роговице и других органах возникают вследствие цитопатического действия вируса. Появляющиеся у животных на 7-е сутки после инфицирования вируснейтрализующие АТ способствуют элиминации вируса из крови и печени, что приводит к уменьшению печёночных повреждений. Острый некроз печени, как правило, центральной доли, отмечается редко, обычно с появлением АТ начинаются процессы регенерации печёночной ткани. Некроз печени, приводящий к смерти, в основном наблюдается у животных, имеющих вируснейтрализующие АТ в титре менее 1:4. У собак с вируснейтрализующими АТ в титре 1:16–1:500 возникают хронический гепатит и фиброз печени. У собак с высоким уровнем АТ (более 1:500), как правило, поражения печени и других органов менее выражены [7, 8].

Вирулентные и аттенуированные штаммы CAV-1 ассоциируются с почечными повреждениями. Вирус локализуется в эндотелии почечных клубочков и вызывает гломерулонефрит.

После появления вируснейтрализующих АТ в почках образуются иммунные комплексы антиген–АТ, и возникает протеинурия. CAV-1 не обнаруживается в фильтрующем эпителии почечных клубочков с 14 сут после начала инфекции, однако он персистирует в цилиндрическом эпителии, с чем связана длительность выделения аденовируса с мочой [16].

Поражения глаз отмечаются в 20% случаев у собак, инфицированных в естественных условиях, и у 1% животных, вакцинированных живыми вакцинами на основе аттенуированных штаммов CAV-1. Увеит и поражение роговицы возникают во время виремии на 4–7-е сутки после инфицирования. Помутнение роговицы происходит в период увеличения количества противовирусных АТ как результат накопления комплексов антиген–АТ, атакуемых макрофагами и лимфоцитами.

Причиной смерти от инфекционного гепатита, как правило, являются поражения печени. Печёночная недостаточность и гепатоэнцефалопатия приводят к коме и смерти. Иногда собаки гибнут до появления патологических изменений в печени, из-за поражений головного мозга, лёгких и других жизненно важных паренхиматозных органов.

Клинические признаки. Аденовирусный гепатит встречается у щенков и у невакцинированных собак всех возрастов.

Клинические признаки во время острой виремии включают повышение температуры тела до 39,5–41,1 °С, рвоту, болезненность в брюшной области, диарею с кровью или без, учащённое дыхание и пульс. Отмечаются ларингит и фарингит. Хрипы в лёгких говорят о пневмонии. Печень увеличена, возможен геморрагический диатез. Позже возникает желтуха [8].

О повреждении ЦНС говорят вялость, дезориентация, судороги, возможна кома.

Увеит и поражение роговицы появляются вместе с абдоминальными симптомами у собак с генерализованной инфекцией. Отмечается синдром «голубого глаза» — помутнение роговицы, блефароспазм, фотофобия, серозные истечения из глаз. Обычно регенерация роговицы происходит в течение нескольких недель, однако воспаление роговицы может приводить к глаукоме и перфорации роговицы.

Патологические изменения. Патологоанатомические исследования трупа и гистологические исследования биопсии органов больных собак рекомендуются для постановки диагноза.

При вскрытии в брюшной полости может наблюдаться экссудат от прозрачного до тёмно-красного цвета. Отмечаются кровоизлияния на серозной оболочке брюшной полости. Печень увеличена, кровенаполнена, тёмного цвета. Наблюдаются геморрагии на кишечных петлях, селезёнка увеличена, поверхность шероховатая. Видны множественные геморрагии в корковом веществе почек. В лёгких отмечаются множественные красно-серые очаги воспаления. Бронхиальные лимфоузлы отечны, в кровоизлияниях. Поражения глаз представлены помутнением роговицы.

У собак, переживших острую фазу болезни, печень уменьшенная в размерах, твёрдая, шероховатая, как при хроническом фиброзе. В почках отмечаются множественные очаги диаметром 5 мм белого цвета, проникающие из почечной лоханки в корковый слой. Поражения глаз могут выражаться в глаукоме и субатрофии глазных яблок.

Гистологические изменения в печени собак, погибших от острого гепатита, характеризуются некрозом центральной или всех долей. У собак с умеренными поражениями печени видны границы между некротизированными и нормальными гепатоцитами. Отмечается инфильтрация печени нейтрофилами и моноцитами.

Гистологические изменения как результат цитопатического действия аденовируса наблюдаются во многих органах и тканях: почках, лёгких, головном мозге, лимфатических узлах, роговице, сосудистой оболочке глаза и др.

Диагностика. Клинические признаки и результаты биохимических исследований мочи, крови, спинномозговой жидкости могут свидетельствовать о наличии у собаки инфекционного гепатита, но точный диагноз можно поставить, используя лабораторные методы выявления и идентификации CAV-1 или АТ к нему.

Аденовирус собак хорошо размножается в культуре клеток, поэтому может быть выде-

лен из секретов организма (истечения из глаз, мазки с миндалин и др.) или из тканей павших животных до 10 сут после начала инфекции. В тканях и органах вирусный антиген может быть обнаружен при помощи МФА и ИФА [5, 6, 14]. Для индикации CAV-1 или его генетического материала в истечениях из глаз и носа, слюне, моче, фекалиях применяют ИФА и ПЦР [6]. ПЦР позволяет дифференцировать CAV-1 от аденовируса собак 2 [3, 10].

АТ к аденовирусу выявляют в РН, РТГА и ИФА. Исследуют парные пробы сыворотки крови, взятые в начале болезни и на 7–10-е сутки, сероконверсия говорит об аденовирусной инфекции.

Профилактика. Инфекционный гепатит собак эффективно контролируется и практически элиминирован из популяции домашних собак благодаря профилактической вакцинации.

В настоящее время для специфической профилактики аденовирусного гепатита собак применяют инактивированные и живые аттенуированные вакцины из штаммов CAV-2, как правило, входящие в состав поливалентных препаратов для профилактики инфекционных болезней собак [1, 4].

Живые вакцины на основе аттенуированных штаммов CAV-1 оказались небезопасны, вызывали у собак синдром «голубого глаза», поражения почек и печени. Инактивированные вакцины на основе этих штаммов также не нашли применения.

Серологическое родство CAV-1 и CAV-2 позволило применять вакцины на основе штаммов аденовируса собак 2 для профилактики инфекционного гепатита собак.

Инактивированные и живые аттенуированные вакцины на основе CAV-2 дают надёжную защиту от инфекционного гепатита и ларинготрахеита собак.

Щенков вакцинируют с двухмесячного возраста двукратно с интервалом 3–4 нед., с ежегодной ревакцинацией.

Литература

1. *Abdelmagid O.Y., Larson L., Payne L. et al.* Evaluation of the efficacy and duration of immunity of a canine combination vaccine against virulent parvovirus, infectious canine hepatitis virus, and distemper virus experimental challenges // Vet. Ther. — 2004. — V. 5. — P. 173–186.
2. *Almberg E.S., Mech L.D., Smith D.W. et al.* A serological survey of infectious disease in Yellowstone National Park's canid community // PLoS One. — 2009. — V. 7042. — P. 1–11.
3. *Boomkens S.Y., Slump E., Egberink H.F. et al.* PCR screening for candidate etiological agents of canine hepatitis // Vet. Microbiol. — 2005. — V. 08. — P. 49–55.
4. *Carmichael L.E.* Canine viral vaccines at a turning point — a personal perspective // Adv. Vet. Med. — 1999. — V. 41. — P. 289–307.
5. *Caudell D., Confer A.W., Fulton R.W. et al.* Diagnosis of infectious canine hepatitis virus (CAV-1) infection in puppies with encephalopathy // J. Vet. Diagn. Invest. — 2005. — V. 17. — P. 58–61.
6. *Chouinard L., Martineau D., Forget C. et al.* Use of polymerase chain reaction and immunohistochemistry for detection of canine adenovirus type 1 in formalin-fixed, paraffin-embedded liver of dogs with chronic hepatitis or cirrhosiss // J. Vet. Diagn. Invest. — 1998. — V. 10. — P. 320–325.
7. *Decaro N., Martella V., Bounavoglia C.* Canine adenoviruses and herpesviruses // Vet. Clin. Small. Anim. — 2008. — V. 38. — P. 799–814.
8. *Greene C.E.* Infectious canine hepatitis and canine acidophil cell hepatitis // In: Infectious diseases of the dog and cat / Ed. C.E. Greene. — Saunders, 1998. — P. 22–28.
9. *Hamelin C., Jouvenne P., Assaaf R.* Genotypic characterization of type-2 variants of canine adenovirus // Amer. J. Vet. Res. — 1986. — V. 47. — P. 625–630.
10. *Hu R.L, Huang G., Qiu W. et al.* Detection of CAV-1 and CAV-2 by polymerase chain reaction // Vet. Res. Commun. — 2001. — V. 25. — P. 77–84.
11. *Kritsepi M., Rallis T., Psychas D. et al.* Hepatitis in a European brown bear with canine infectious hepatitis-like lesions // Vet. Rec. — 1996. — V. 139. — P. 600–601.
12. *McCartey L., Cavanugh H., Spibey N.* Isolation of canine adenovirus-2 from the faeces of dog with enteric disease and its unambiguous typing by restriction endonuclease mapping // Res. Vet. Sci. — 1988. — V. 44. — P. 9–14.
13. *Philippa J.D.W., Leighton P.J., Nielsen O. et al.* Antibodies to selected pathogens in free-ranging terrestrial carnivores and marine mammals in Canada // Vet. Rec. — 2004. — V. 155. — P. 135–140.
14. *Rakich P.M., Prase K.W., Lukert P.D. et al.* Immunohistochemical detection of canine adenovirus in paraffin sections of liver // Vet. Pathol. — 1986. — V. 23. — P. 478–484.
15. *Robinson A.J., Crerar S.K., Waight Sharma N. et al.* Prevalence of serum antibodies to canine adenovirus

and canine herpesvirus in the European red fox (Vulpes vulpes) in Australia // Aust. Vet. J. — 2005. — V. 83. — P. 356–361.
16. *Sanchez-Cordon P.J., Salguero F.J., Nunez A. et al.* Glomerulonephritis associated with simultaneous canine adenovirus-1 and Dirofilaria immitis infection in a dog // J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. Public. Health. — 2002. — V. 49. — P. 235–239.
17. *Thompson H., O'Keeffe A.M., Lewis J.C.M. et al.* Infectious canine hepatitis in red foxes (Vulpes vulpes) in the United Kingdom // Vet. Rec. — 2010. — V. 166. — P. 111–114.

2.4.1.5.5. Алеутская болезнь норок (см. пар. 1.2.1.3.9)

(*Мухин А.Н., Алипер Т.И.*)

Алеутская болезнь норок (вирусный плазмоцитоз) — контагиозное вирусное заболевание, характеризующееся плазмоцитозом, гипергаммаглобулинемией, геморрагическим диатезом, артериитом, гепатитом, резорбцией эмбрионов у самок, анемией и прогрессирующим истощением.

Этиология. Возбудителем алеутской болезни норок является вирус алеутской болезни норок (ADV — Aleutian disease virus), входящий в сем. *Parvoviridae* подсем. *Parvovirinae* род *Amdovirus.*

Как и все парвовирусы, ADV устойчив к условиям внешней среды: в фекалиях, на контаминированных предметах ухода, подстилке может сохраняться более полугода. Вирус устойчив к действию липорастворителей, например эфиру и хлороформу, однако многие детергенты и дезинфектанты (гипохлорит натрия и др.) инактивируют его.

Впервые алеутскую болезнь описали G.R. Hartsough и J.R. Gorham в 1956 г. у гибридных норок алеутской породы. Считалось, что болезнь неинфекционного характера, а вызвана наследственными нарушениями, связанными с геном алеутской окраски. Вирусная природа заболевания установлена в 1962 г. [12].

К настоящему времени в мире выделено множество штаммов ADV, разделённых на 5 типов (до 10 подтипов), имеющих отличия в гене капсидного белка VP2. Между штаммами вируса имеются значительные различия по вирулентности для норок [9, 18, 19].

Эпизоотология. В естественных условиях к ADV чувствительны норки всех пород независимо от пола и возраста. У заражённых хорьков и тхорзофреток (гибридных хорьков) иногда наблюдается продолжительная (до нескольких лет) персистенция вируса в организме, но заболевание обычно не возникает [1, 20]. Вирус также может бессимптомно персистировать несколько недель или месяцев в организме лисиц, песцов, соболей, енотов, кроликов, разводимых в неблагополучных по алеутской болезни звероводческих хозяйствах, а также у диких зверей, собак, кошек и других животных, оставаясь патогенным для норок [16, 22]. Случаев заболевания людей не отмечено, хотя у ветеринарных врачей и у работников хозяйств, имеющих контакт с больными норками, обнаруживались специфические АТ [1, 16].

Источником возбудителя инфекции служат в первую очередь заражённые норки. Вирус выявляют в головном мозге, сердце, мезентериальных лимфатических узлах, почках, селезёнке, слюнных железах, печени, кишечнике, крови, перитонеальной и околоплодной жидкостях, плаценте и тканях эмбрионов, а также во всех экскретах [10, 24]. Выделение вируса во внешнюю среду с фекалиями и слюной начинается не ранее чем через 15 дней после заражения и продолжается на протяжении всей болезни. Сроки появления в крови специфических АТ, как и начало экскреции вируса с фекалиями и слюной, могут значительно варьировать, поскольку зависят от вирулентности штамма, дозы вируса и генотипа норок.

Основные пути распространения инфекции — фекально-оральный и аэрогенный. Щенки заражаются ADV в период внутриутробного развития от инфицированных матерей [6]. Щенки от здоровых матерей могут заразиться при вскармливании инфицированными самками. Также заражение происходит через повреждённую кожу при покусах и путём трансмиссивной передачи возбудителя. В распространении алеутской болезни норок определённое значение имеют факторы передачи — контаминированные вирусом предметы окружающей среды и ухода. Алиментарное заражение происходит при скармливании норкам сырых или

плохо проваренных тушек убойных норок или других зверей, разводимых в звероводческих хозяйствах [1].

Патогенез. Первичное размножение вируса происходит в лимфоидной ткани глоточных, мезентериальных лимфоузлов и в тимусе. Репликация вируса не вызывает у животных поражений и гибели (за исключением случаев интерстициальной пневмонии у новорождённых щенков) [3], но стимулирует интенсивную пролиферацию В-клеток, в результате чего лимфоциты и плазматические клетки инфильтрируют многие органы и ткани (лимфоузлы, костный мозг, селезёнку, печень и др.) [1, 5, 6, 13]. Вслед за плазмацитозом наблюдается гипергаммаглобулинемия — неадекватно высокая продукция АТ, которые, соединяясь с вирусом и комплементом, образуют иммунные комплексы, откладывающиеся в капиллярах клубочков почек, стенках артерий, на поверхности эритроцитов [21]. Несмотря на выработку АТ, нейтрализации вируса не происходит — иммунные комплексы обладают инфекционной активностью. Болезнь неуклонно прогрессирует и приводит к гибели больных норок от уремии и поражения почек, а также от гемолитической анемии вследствие разрушающего действия иммунных комплексов [14].

Таким образом, у всех возрастных и половых групп норок гломерулонефрит и протеинурия завершаются проникновением мочевины в слизистые оболочки, мышцы, кожу, спинномозговую жидкость, матку, эмбрионы и т.д. При этом мочевина превращается в аммиак, вызывающий расширение сосудов, стоматит, гастроэнтерит, геморрагический эндометрит и т.д. Нефротоксический синдром развивается медленно, от почти незаметной азотемии до тяжёлой уремии с параллельным ухудшением общего состояния животного. Постепенно становится очевидной полидипсия, в лёгких развивается геморрагический диатез, а в пищеварительных органах — кровотечение. Нефротоксический синдром сопровождается экссудативным и геморрагическим диатезом, асцитом, гидротораксом и т.п. Сходные явления наблюдаются и в рогах матки, что приводит к ухудшению насыщения эмбрионов азотистыми веществами и кислородом [1, 5, 13].

Клинические признаки. Инкубационный период (срок появления специфических АТ в крови) длится 6–150 сут, обычно 10–15 сут. Клинические признаки болезни обнаруживают незадолго до смерти, через 1–24 мес. после заражения. Характерными из них являются прогрессирующее исхудание, периодическое кровотечение из носа и рта, анемичность слизистых оболочек, дегтеобразные фекалии, полидипсия и кахексия. Иногда нарушается координация движений, отмечаются парезы и параличи конечностей. Смерть наступает от почечной недостаточности или вторичных инфекций. Вирус алеутской болезни может вызывать менингоэнцефалит у норок. Кроме того, отмечены случаи менингоэнцефалита у хорьков, хотя у них обычно алеутская болезнь протекает бессимптомно [1, 5, 13, 20].

Патологоанатомические изменения. При алеутской болезни норок развиваются характерные изменения в костном мозге, селезёнке, лимфатических узлах, почках, печени.

Звери, павшие в результате подострого и хронического течения болезни, как правило, истощены. На дёснах, твёрдом и мягком нёбе находят множественные мелкие кровоточащие язвы [1, 5, 6, 23].

Поражения почек характеризуются гломерулонефритом. В острых случаях болезни почки увеличены, поверхность их слегка зернистая. На общем серо-жёлтом фоне коркового слоя выделяются точечные кровоизлияния и мелкие серо-белые очаги («крапчатая почка») при гистологическом исследовании, соответствующие очагам клеточной пролиферации. По мере развития процесса очаги увеличиваются в размерах и приобретают вид целых полей, проникающих в мозговой слой. При хроническом течении болезни почки серо-жёлтого цвета, нередко уменьшены в объёме.

Печень увеличена, тёмно-красного цвета. Селезёнка, как правило, увеличена в 2–5 раз, иногда пятнистая, с напряжённой капсулой. Лимфатические узлы часто набухшие, сочные, светло-серого цвета.

У экспериментально заражённых норок отмечается увеит, характеризующийся инфильтрацией лимфоцитами и плазматическими

клетками сосудистой оболочки глазного яблока [11].

Диагностика. Лабораторная диагностика алеутской болезни норок направлена на выявление АТ к ADV в сыворотке крови с помощью реакции иммуноэлектроосмофореза (РИЭОФ). Наличие АТ указывает на заражённость норок алеутской болезнью. Чувствительность РИЭОФ составляет 97–98% и позволяет выявить специфические АТ не ранее чем через 6–7 сут после заражения. В свежем эпизоотологическом очаге чувствительность РИЭОФ достигает 100% [1, 4, 25].

Для выявления специфических АТ к ADV применяют ИФА, в том числе твердофазный. ИФА характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью [17, 25].

ПЦР и ПЦР-РВ — высокочувствительные методы, позволяющие обнаружить ДНК ADV в фекалиях и определить типы вируса, циркулирующие в хозяйстве [10, 15, 24].

Профилактика. В благополучных хозяйствах профилактика алеутской болезни основывается на строгом соблюдении правил ввоза норок, кормов, различных материалов, а также посещения ферм людьми, плановом и выборочном исследовании проб сыворотки крови по РИЭОФ, выполнении общих ветеринарно-санитарных и хозяйственных мероприятий. Ввоз норок допускается только из благополучных хозяйств после исследования их проб крови в РИЭОФ и получения отрицательного результата [1].

Ликвидация алеутской болезни в неблагополучных хозяйствах основана на изоляции и убое серопозитивных норок и замене их здоровыми, проведении хозяйственных и санитарных мероприятий, охране хозяйств от заноса ADV. Наиболее результативным и быстрым способом при оздоровлении ферм считается поголовный убой норок неблагополучной фермы и завоз новых из благополучных хозяйств.

Вакцины против алеутской болезни норок, в том числе рекомбинантные, субъединичные и ДНК-вакцины, оказались неэффективными [2, 7, 8]. При этом у зверей, вакцинированных инактивированными культуральными и тканевыми вакцинами, после заражения отмечалось более быстрое по сравнению с невакцинированными развитие болезни в результате интенсивного накопления в сосудах иммунных комплексов [21].

Литература

1. *Слугин В.С.* Болезни плотоядных пушных зверей и их этиологическая связь с патологией других животных и человека. — Киров, 2004. — 592 с.
2. *Aasted B., Alexandersen S., Christensen J.* Vaccination with Aleutian mink disease parvovirus (AMDV) capsid proteins enhances disease, while vaccination with the major non-structural AMDV protein causes partial protection from disease // Vaccine. — 1998. — V. 16. — № 11–12. — P. 1158–1165.
3. *Alexandersen S., Larsen S., Aasted B. et al.* Acute interstitial pneumonia in mink kits inoculated with defined isolates of Aleutian mink disease parvovirus // Vet. Pathol. — 1994. — V. 31. — № 2. — P. 216–228.
4. *Alexandersen S., Hau J., Larsen S.* Examination of Aleutian disease virus in charge-shift crossed immunoelectrophoresis // Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. B. — 1984. — V. 92. — № 6. — P. 331–334.
5. *Alexandersen S.* Pathogenesis of disease caused by Aleutian mink disease parvovirus // APMIS Suppl. — 1990. — V. 14. — P. 1–32.
6. *Broll S., Alexandersen S.* Investigation of the pathogenesis of transplacental transmission of Aleutian mink disease parvovirus in experimentally infected mink // J. Virol. — 1996. — V. 70. — № 3. — P. 1455–1466.
7. *Castelruiz Y., Blixenkrone-Moller M., Aasted B.* DNA vaccination with the Aleutian mink disease virus NS1 gene confers partial protection against disease // Vaccine. — 2005. — V. 23. — № 10. — P. 1225–1231.
8. *Clemens D.L., Wolfinbarger J.B., Mori S. et al.* Expression of Aleutian mink disease parvovirus capsid proteins by a recombinant vaccinia virus: self-assembly of capsid proteins into particles // J. Virol. — 1992. — V. 66. — № 5. — P. 3077–3085.
9. *Gottschalck E., Alexandersen S., Cohn A. et al.* Nucleotide sequence analysis of Aleutian mink disease parvovirus shows that multiple virus types are present in infected mink // J. Virol. — 1991. — V. 65. — № 8. — P. 4378–4386.
10. *Haas L., Löchelt M., Kaaden O.R.* Detection of Aleutian disease virus DNA in tissues of naturally infected mink // J. Gen. Virol. — 1988. — V. 69. — P. 705.
11. *Hadlow W.J.* Ocular lesions in mink affected with Aleutian disease // Vet. Pathol. — 1982. — V. 19. — № 1. — P. 5–15.
12. *Henson J.B., Gorham J.R., Leader R.W. et al.* Experimental hypergammaglobulinemia in mink // J. Exp. Med. — 1962. — V. 116. — P. 357–364.

13. *Ingram D.G., Cho H.J.* Aleutian disease in mink: virology, immunology and pathogenesis // J. Rheumatol. — 1984. — V. 11. — № 5. — P. 576–577.
14. *Jackson M.K., Ellis L.C., Morrey J.D. et al.* Progression of Aleutian disease in natural and experimentally induced infections of mink // Amer. J. Vet. Res. — 1996. — V. 57. — № 12. — P. 1753–1758.
15. *Jensen T.H., Christensen L.S., Chriél M. et al.* Implementation and validation of a sensitive PCR detection method in the eradication campaign against Aleutian mink disease virus // J. Virol. Methods. — 2011. — V. 171. — № 1. — P. 81–85.
16. *Jepsen J.R., d'Amore F., Baandrup U. et al.* Aleutian mink disease virus and humans // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — № 12. — P. 2040–2042.
17. *Knuuttila A., Aronen P., Saarinen A. et al.* Development and evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay based on recombinant VP2 capsids for the detection of antibodies to Aleutian mink disease virus // Clin. Vaccine Immunol. — 2009. — V. 16. — № 9. — P. 1360–1365.
18. *Li Y., Huang J., Jia Y. et al.* Genetic characterization of Aleutian mink disease viruses isolated in China // Virus Genes. — 2012. — V. 45. — № 1. — P. 24–30.
19. *Oie K.L., Durrant G., Wolfinbarger J.B. et al.* The relationship between capsid protein (VP2) sequence and pathogenicity of Aleutian mink disease parvovirus (ADV): a possible role for raccoons in the transmission of ADV infections // J. Virol. — 1996. — V. 70. — № 2. — P. 852–861.
20. *Pennick K.E., Stevenson M.A., Latimer K.S. et al.* Persistent viral shedding during asymptomatic Aleutian mink disease parvoviral infection in a ferret // J. Vet. Diagn. Invest. — 2005. — V. 17. — № 6. — P. 594–597.
21. *Porter D.D., Porter H.G., Larsen A.E.* Much of the increased IgG in Aleutian disease of mink is viral antibody // J. Exp. Pathol. — 1984. — V. 1. — № 2. — P. 79–88.
22. *Steinel A., Parrish C.R., Bloom M.E. et al.* Parvovirus infections in wild carnivores // J. Wildl. Dis. — 2001. — V. 37. — № 3. — P. 594–607.
23. *Valdovska A., Pilmane M.* Histopathologic and immunohistochemical lesions in liver of mink infected with Aleutian disease virus // Pol. J. Vet. Sci. — 2011. — V. 14. — № 1. — P. 69–76.
24. *Wohlsein P., TrautweinG., StolzeB. et al.* Antigen distribution in organs of mink with Aleutian disease parvovirus infection // Zentralbl. Veterinarmed. B. — 1990. — V. 37. — № 9. — P. 651–659.
25. *Wright P.F., Wilkie B.N.* Detection of antibody in Aleutian disease of mink: comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and counterimmunoelectrophoresis // Amer. J. Vet. Res. — 1982. — V. 43. — № 5. — P. 865–868.

2.4.1.5.6. Грипп собачьих и лисьих (*Carnivora: Canidae, Canis* и *Vulpes*) (см. пар. 1.2.2.5.9) (*Щелканов М.Ю., Львов Д.К., Алипер Т.И.*)

Циркуляцию вирусов гриппа А среди собак (*Canis*) впервые экспериментально установила в 1954 г. С.М. Титова [5]. В 1959 г. эксперименты по заражению собак были повторены С.М. Титовой в соавторстве с А.Д. Адо [1]. В 1968 г. J.D. Todd и D. Cohen опубликовали результаты своей работы по экспериментальному заражению щенков 4–10-месячного возраста вирусами гриппа В и А (H3N2) человеческого происхождения. При этом авторам не удалось зафиксировать факт контактной передачи вируса от собаки к собаке [12].

Изоляция вируса гриппа А от собак, заразившихся в естественных условиях, была осуществлена Т.В. Пысиной во Владивостоке зимой 1970 г., когда на фоне эпидемической вспышки, вызванной вирусом пандемического «гонконгского» гриппа А (H3N2) pdm1968, участились случаи обращения к ветеринарам владельцев домашних собак (*Canis familiaris*) с жалобами на то, что их питомцы страдают респираторным заболеванием с повышением температуры, катаром верхних дыхательных путей, общим недомоганием и отказом от пищи. В анамнезе больных животных чаще всего встречались предварительные диагнозы «бронхит», «ларинготрахеит», «пневмония», «чума плотоядных». При поквартирном обходе Владивостока была обнаружена тяжелобольная собака — трёхгодовалый спаниель[147] — с признаками лёгочной недостаточности и удушливым кашлем. Опрос показал, что клинические признаки заболевания появились у собаки после того, как гриппом заболели хозяин и хозяйка квартиры, которые переносили болезнь в домашних условиях. Из назальных смывов (11-е сутки болезни, накануне гибели животного) был изолирован штамм вируса гриппа А A/dog/Vladivostok/1/1970

[147] Здесь уместно напомнить о том, что клеточная линия MDCK — одна из наиболее чувствительных к эпидемическим вариантам вируса гриппа А — является иммортализованными клетками печени собаки породы кокер-спаниель.

(H3N2) [2, 4]. Годом позже, зимой 1971 г., во Владивостоке выявили ещё один случай заражения домашней собаки — полугодовалого спаниеля: сначала заболела хозяйка собаки, затем её сын; собака находилась в тесном контакте с больными и также заразилась. На десятый день болезни собаки (за 2 дня до её гибели) из назальных смывов был изолирован штамм A/dog/Vladivostok/110/1971 (H3N2) [2, 4]. В 1971 г. эти штаммы использовали для экспериментального заражения собак (интраназально). Исследование показало, что щенки 2–3-месячного возраста чувствительны к заражению этими штаммами. При этом высокие дозы вируса (авторы приводят такие цифры: титр в РТГА более 1:160, объём для заражения не менее 900 мкл) вызывали развитие клинической картины заболевания с возможностью изоляции вируса из назальных смывов в течение 1–5-х суток, а меньшие дозы вируса (титр в РТГА не более 1:80, объём для заражения не более 500 мкл) — к инаппарантной инфекции с изоляцией вируса лишь на 1-е сутки [2, 9].

В 1976 г. сотрудниками ЦЭЭГ при ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН был изолирован штамм вируса гриппа A/Canis lupus albus/Chukotka/1320/1976 (H6N2) от тундрового волка (*Canis lupus albus*) на Чукотке. Если сопоставить эти данные с изоляцией антигенно-родственного вируса гриппа A/Rangifer tarandus/Chukotka/1254/1977 (H6N2) [3] от больного северного оленя в том же регионе годом позже, то можно предположить, что волки могут заражаться от северных оленей воздушно-капельным или алиментарным путём.

В 2004 г. на одном из флоридских ипподромов (США) произошла эпизоотическая вспышка респираторного заболевания среди больших английских борзых (грейхаундов). Из назальных смывов больных собак был изолирован штамм A/canine/Florida/43/2004, принадлежащий субтипу H3N8, который, по данным молекулярно-генетического анализа, был идентичен вариантам этого субтипа, циркулирующим среди лошадей (т.н. вирусу гриппа лошадей 2-го типа), что подтверждало гипотезу прямого межвидового перехода от лошадей к собакам [7, 10].

В том же 2004 г. от домашних собак в Таиланде был изолирован высоковирулентный вирус гриппа A (H5N1) (штамм A/dog/Thailand/KU-08/2004) [6, 13]. У инфицированных собак развивается пневмония, но смертность не превышает 1–5% [6, 14]. Заражение происходило алиментарным путём при поедании трупов погибших уток. Клинические симптомы: лихорадка, удушье, летаргия. Гибель наступала через 24 ч. На вскрытии обнаруживали тяжёлую пневмонию, некротические поражения почек, печени, селезёнки. Вирус изолировали из лёгких, печени, почек, проб мочи. Генетический анализ штамма A/dog/Thailand/KU-08/2004 показал, что он имеет птичье происхождение, но содержит ряд замен, повышающий его тропизм к клеткам млекопитающих [6]. На основании имеющихся данных многие авторы выражают беспокойство по поводу возможной адаптации птичьих вариантов вируса гриппа A к млекопитающим в организме собак [6, 8, 16]. При этом важно, что вирус может изолироваться из назальных смывов собак на фоне инаппарантной инфекции [8], а также вирус гриппа A, по-видимому, распространён среди собак гораздо шире, чем принято считать, — по крайней мере, этот вирус служит распространённой причиной перикардита у домашних собак [16].

Циркуляция вирусов гриппа A среди лисиц (*Vulpes*) была впервые описана в работе L.A. Reperant и соавт. (2008), в ходе которой проводилось экспериментальное заражение 6–10-месячных щенков обыкновенных лисиц (*Vulpes vulpes*) высоковирулентным вирусом гриппа A (H5N1) [11]. Использовался штамм A/whooper swan/Germany/R65-1/2006, изолированный в 2006 г. от лебедей-кликунов (*Cygnus cygnus*) на территории Германии [15]. Заражение проводилось двумя способами: интратрахеально и алиментарно в процессе поедания тушек заражённых птиц.

В первом случае анестезированные лисицы получали $2{,}5 \cdot 10^4$ $TCID_{50}$ капельно на трахею, и вирус изолировался из фарингеальных смывов в течение 3–7 сут после заражения в титрах

3,5–5,2 lg($TCID_{50}$/мл). При этом у инфицированных животных развивалась тяжёлая форма пневмонии, а также миокардит и энцефалит. Температура на 2–4-е сутки после инокуляции достигала значений 40,5 °С.

Во втором случае лисицам скармливали тушки (по две тушки на лисицу) интратрахеально (по $2{,}5 \cdot 10^4$ $TCID_{50}$ на особь) заражённых 1-недельных цыплят (*Gallus gallus domesticus*) через 24 ч после заражения с титром вируса во внутренних органах 6,3–9,3 lg($TCID_{50}$/г), а в клоакальных смывах — 4,5–7,2 lg($TCID_{50}$/мл). На 3–5-е сутки после заражения вирус изолировался из фарингеальных смывов в титрах 4,2–4,5 lg($TCID_{50}$/мл). У алиментарно инфицированных животных температура поднималась до 40,5 °С на 2–4-е сутки после инокуляции, однако наблюдалась мягкая форма пневмонии.

Таким образом, лисы как многочисленные хищники с убиквитарным ареалом обитания могут заражаться как воздушно-капельным, так и алиментарным путём, выделяя вирус во внешнюю среду и поддерживая тем самым процесс циркуляции вируса в природе.

Литература

1. *Адо А.Д., Титова С.М.* Изучение экспериментального гриппа у собак // Вопр. вирусол. — 1959. — № 2. — С. 165–169.
2. *Горбунова А.С., Пысина Т.В.* Грипп животных (млекопитающих и птиц). — М.: Колос, 1973. — С. 232.
3. *Пысина Т.В., Львов Д.К., Брауде Н.А. и др.* Изоляция вируса гриппа от северных оленей // Ветеринария. — 1979. — № 9. — С. 32.
4. *Пысина Т.В., Сюрин Н.Г.* Изоляция от собак вируса гриппа, сходного с А2 (Гонконг) 68 // Вопр. вирусол. — 1972. — Т. 17. — № 2. — С. 245–248.
5. *Титова С.М.* Экспериментальная гриппозная инфекция у собак // Вопр. мед. вирусол. — 1954. — № 4. — С. 114–121.
6. *Amonsin A., Songserm T., Chutinimitkul S. et al.* Genetic analysis of influenza A virus (H5N1) derived from domestic cat and dog in Thailand // Arch. Virol. — 2007. — V. 152. — № 10. — P. 1925–1933.
7. *Crawford P.C., Dubovi E.J., Castleman W.L. et al.* Transmission of equine influenza virus to dogs // Science. — 2005. — V. 310. — P. 482–485.
8. *Maas R., Tacken M., Ruuls L. et al.* Avian influenza (H5N1) susceptibility and receptors in dogs // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — № 8. — P. 1219–1221.
9. *Nikitin T., Cohen D., Todd J.D. et al.* Epidemiological studies of A/Hong Kong/68 virus infection in dogs // Bull. WHO. — 1972. — V. 47. — P. 471–479.
10. *Payungporn S., Crawford P.C., Kouo T.S. et al.* Influenza A virus (H3N8) in dogs with respiratory disease, Florida // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 6. — P. 902–908.
11. *Reperant L.A., van Amerongen G., van de Bildt M.W. et al.* Highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) infection in red foxes fed infected bird carcasses // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 12. — P. 1835–1841.
12. *Scholtissek C.* Potential hazards associated with influenza virus vaccines // Dev. Biol. Stand. — 1995. — V. 84. — P. 55–58.
13. *Songserm T., Amonsin A., Jam-on R. et al.* Fatal avian influenza A H5N1 in a dog // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 11. — P. 1744–1747.
14. *Thiry E., Zicola A., Addie D. et al.* Highly pathogenic avian influenza H5N1 virus in cats and other carnivores // Vet. Microbiol. — 2007. — V. 122. — № 1–2. — P. 25–31.
15. *Weber S., Harder T., Starick E. et al.* Molecular analysis of highly pathogenic avian influenza virus of subtype H5N1 isolated from wild birds and mammals in northern Germany // J. Gen. Virol. — 2007. — V. 88. — Pt. 2. — P. 554–558.
16. *Zini E., Glaus T.M., Bussadori C. et al.* Evaluation of the presence of selected viral and bacterial nucleic acids in pericardial samples from dogs with or without idiopathic pericardial effusion // Vet. J. — 2007. — V. 179. — № 2. — 225–229.

2.4.1.5.7. Грипп куньих (*Carnivora: Mustelidae*) (см. пар. 1.2.2.5.9)

(*Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Алипер Т.И.*)

Циркуляция вирусов гриппа А среди куньих была впервые показана В. Смитом, К. Эндрюсом и П. Лейдлоу в 1933 г. в процессе открытия эпидемических вариантов вируса гриппа А. В 1933 г. их лаборатория занималась разработкой вакцины против вируса чумы плотоядных (*Paramyxoviridae*, *Morbillivirus*), а признанной биологической моделью для этого вируса являются хорьки (*Mustela putorius furo*)[148]. Зимой 1933 г. в Англии имел место всплеск эпидемического гриппа А, и один из больных сотрудников заразил хорьков, у которых развилась кар-

[148] *Mustela putorius furo* (фуро) — альбиносная форма чёрного хорька (*Mustela putorius*), которая была одомашнена на юго-западе Европы (возможно, на Пиренейском п-ве) ещё в доисторические времена.

тина острого заболевания, причём сыворотка переболевшего сотрудника защищала хорьков от лабораторного заражения. Более того, один из сотрудников — Ч.Г. Стюарт-Харрис (Stuart-Harris) — заразился от больного хорька (не контактируя с больным сотрудником, занёсшим инфекцию в лабораторию) с последующим развитием типичной клинической картины гриппа [2].

В 1985 г. японские исследователи показали, что эпидемический штамм A/Kumamoto/22/1977 (H3N2) способен вызывать заболевание у американских норок (*Mustela vison*), и, по-видимому, именно вирус гриппа А стал причиной лёгочных заболеваний среди этих животных на зверофермах Японии в 1977–1978 гг. [13]. В 1983 г. с помощью серологических методов у норок было выявлено по меньшей мере 5 вариантов вируса птичьего и человеческого происхождения [14, 15].

В 1984–1985 гг. во время эпизоотии на ферме по разведению норок в Швеции были изолированы 6 штаммов субтипа H10N4 (прототипный штамм A/mink/Sweden/E12665/1984), которые имели птичье происхождение [10]. Заражение вирусом гриппа А (H10N4) протекает у норок с респираторным синдромом, интерстициальной пневмонией. Вирус распространяется воздушно-капельным и контактным путём [1, 3–4, 10].

В 2007 г. из внутренних органов каменной куницы (*Martes foina*), найденной мёртвой в месте массовой гибели диких птиц на территории Германии, был изолирован штамм A/stone marten/Germany/R747/2006 (H5N1) [11, 12]. Гистологические исследования выявили у погибшей куницы глубокое поражение ЦНС: диффузный энцефалит, мультифокальное поражение глиальных клеток и некроз нейронов. Изолированный от куницы штамм вируса гриппа А (H5N1) оказался идентичен штаммам от больных и погибших диких птиц, обнаруженных в этом же районе. Авторы работы [11, 12] подчёркивают, что результаты гистологического и иммуногистологического анализа тканей погибшей куницы заметно отличаются от таковых для кошек, что может свидетельствовать об иных механизмах патогенеза.

Эпизоотически актуальный на сегодняшний день высоковирулентный вирус гриппа А (H5N1) вызывает у хорьков летальную инфекцию без предварительной адаптации [6], поэтому хорьки cke;fn классической моделью для изучения вируса гриппа А. Не случайно именно на хорьках были выполнены исследования по адаптации высоковирулентного гриппа А (H5N1) птиц, имеющих α2-3-рецепторную специфичность, к эпителиоцитам верхних отделов респираторного тракта млекопитающих, для чего требуется α2-6-специфичность [7–9].

Литература

1. *Berg M., Englund L., Abusugra I.A. et al.* Close relationship between mink influenza (H10N4) and concomitantly circulating avian influenza viruses // Arch. Virol. — 1990. — V. 113. — № 1–2. — P. 61–71.
2. *Carver R., Skehel J.* Distemper and influenza at Mill Hill // Mill Hill Essays Arch. — 2000. — № 3. — P. 1–4.
3. Englund L. Studies on influenza viruses H10N4 and H10N7 of avian origin in mink // Vet. Microbiol. — 2000. — V. 74. — № 1–2. — P. 101–107.
4. *Englund L., Herd A.F., Segerstad C.* Two avian H10 influenza A virus strains with different pathogenicity for mink (Mustela vison) // Arch. Virol. — 1998. — V. 143. — № 4. — P. 653–666.
5. *Englund L., Klingeborn B., Mejerland T.* Avian influenza A virus causing an outbreak of contagious interstitial pneumonia in mink // Acta Vet. Scand. — 1986. — V. 27. — № 4. — P. 497–504.
6. *Govorkova E.A., Rehg J.E., Krauss S. et al.* Lethality to ferrets of H5N1 influenza isolated from humans and poultry in 2004 // J. Virol. — 2005. — V. 79. — P. 2191–2198.
7. *Herfst S., Schrauwen E.J.A., Chutinmitkul S. et al.* Why is HPAI virus not transmissible via aerosol? An extensive mutational and phenotypic analysis of mutant and reassortant H5N1 viruses // In: Proceedings of the IV-th ESWI Influenza Conference (Malta; September, 11–14, 2011). — Abs. B2000.
8. *Herfst S., Schrauwen E.J.A., Linster M., et. al.* Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets // Science. — 2012. — V. 336. — P. 1534–1541.
9. *Imai M., Watanabe T., Hatta M. et al.* Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets // Nature. — 2012. — V. 486. — № 7403. — P. 420–428.
10. *Klingeborn B., Englund L., Rott R. et al.* An avian influenza A virus killing a mammalian species — the mink. Brief report // Arch. Virol. — 1985. — V. 63. — P. 347–351.
11. *Klopfleisch R., Wolf P.U., Uhl W. et al.* Distribution of lesions and antigen of highly pathogenic avian influenza virus A/Swan/Germany/R65/06 (H5N1) in domestic cats after presumptive infection by wild

birds // Vet Pathol. — 2007. — V. 44. — № 3. — P. 261–268.
12. *Klopfleisch R., Wolf P.U., Wolf C. et al.* Encephalitis in a Stone Marten (Martes foina) after Natural Infection with Highly Pathogenic Avian Influenza Virus Subtype H5N1 // J. Comp. Pathol. — 2007. — V. 137. — № 2–3. — P. 155–159.
13. *Matsuura Y., Yanagawa R., Noda H.* Experimental infection of mink with influenza A viruses // Arch. Virol. — 1979. — V. 62. — P. 71–76.
14. *Okazaki K., Yanagawa R., Kida H.* Contact infection of mink with 5 subtypes of avian influenza virus // Arch. Virol. — 1983. — V. 77. — P. 265–269.
15. *Okazaki K., Yanagawa R., Kida H. et al.* Human influenza virus infection in mink: serological evidence of infections in summer and autumn // Vet. Microbiol. — 1983. — V. 8. — P. 251–257.

2.4.1.5.8. Грипп циветт (*Carnivora: Viverridae*)

(*Щелканов М.Ю., Львов Д.К.*)

Циркуляция вирусов гриппа А среди циветт (*Carnivora*: *Viverridae*, *Hemigalinae*) была выявлена в 2005 г. в процессе реализации Программы по сохранению циветт Оустона (*Chrotogale owstoni*) в национальном парке Кук-Фуонг на севере Вьетнама [2]. В рамках указанной программы в июне 2005 г. были отловлены 23 циветты Оустона и помещены в закрытые вольеры. Важно подчеркнуть, что в рационе отловленных циветт вообще отсутствовало мясо птиц и млекопитающих (диета[149] включала в себя фрукты, овощи, сваренные вкрутую утиные яйца, насекомых, раков, рыбу и лягушек). Однажды у одной из сеголетних циветт пропал аппетит, появились признаки поражения ЦНС (срок между отловом и началом заболевания в работе [2] не указан), и в течение суток животное погибло. Через 2 дня с аналогичными симптомами заболели ещё две циветты, содержавшиеся в одном помещении с ранее погибшей особью. Спустя 2 сут вновь заболевшие животные тоже погибли.

Незадолго до описанных событий циветты привлекли внимание мировой научной общественности в связи с вирусом TOPC (*Nidovirales*, *Coronaviridae*, *Coronavirus*), или SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus), — была показана возможность проникновения инфекции в человеческую популяцию от гималайских циветт (*Paguma larvata*) через плохо обработанное мясо этих зверьков при употреблении в пищу [1].

Из назальных смывов и внутренних органов циветт Оустона, погибших при передержке в национальном парке Кук-Фуонг в июне 2005 г., S.I. Roberton и соавт. (2006) попытались изолировать вирус TOPC, а также вирус гриппа А с помощью клеточной линии MDCK. В результате был выделен штамм высокопатогенного вируса гриппа A/civet/Vietnam/1/2005 (H5N1). Спектр клеточных рецепторов в дыхательном тракте циветт делает этих млекопитающих чувствительными и к вирусу гриппа А птиц, и к вирусу TOPC. Таким образом, циветт удобно использовать в качестве подсадных животных при поиске природно-очаговых вирусов дыхательного тракта человека.

Литература

1. *Guan Y., Zheng B.J., He Y.Q. et al.* Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China // Science. — 2003. — V. 302. — P. 276–278.
2. *Roberton S.I., Bell D.J., Smith G.J.D. et al.* Avian influenza H5N1 in viverrids: implications for wildlife health and conservation // Proc. R. Soc. B. — 2006. — V. 273. — P. 1729–1732.
3. *Charles M.F.* A field guide to the mammals of South-East Asia. — Philadelphia: New Holland Publishers, 2008. — 292 p.

2.4.1.6. Вирусные инфекции кошек (Carnivora: Felidae)

(Мухин А.Н., Непоклонова И.В., Раев С.А., Алипер Т.И., Львов Д.К., Щелканов М.Ю.)

Благодаря возросшему в последние годы вниманию к инфекционной патологии мелких домашних животных открыты и хорошо изучены

[149] Интересно отметить, что у циветт Оустона совершенно необычно для представителей отряда *Carnivora* устроены резцы: очень широкие в форме дуги и сильно сближенные. Это связано с тем, что в природных условиях их рацион включает большое количество земляных червей [3] (которые — см. пар. 2.4.1.1.11 — могут быть промежуточными хозяевами метастронгил, заражённых гриппом А).

многие вирусы — возбудители заболеваний домашних кошек и других кошачьих (*Felidae*).

Кошек поражают вирусы из 11 родов, представляющие 8 семейств (табл. 2.4.8). Наряду с таким опасным антропозоонозом, как вирус бешенства, наибольшее распространение среди животных сем. кошачьих, и в первую очередь среди домашних кошек, имеют вирусы из сем. *Parvoviridae*, *Herpesveridae*, *Caliciviridae*. Эти вирусы известны достаточно давно, тщательно изучены, для профилактики вызываемых ими заболеваний существуют эффективные вакцины.

В настоящее время особое внимание исследователей сосредоточено на ретровирусах и коронавирусах кошек.

К инфекционной патологии кошек имеют отношение вирусы по крайней мере из трех родов сем. *Retroviridae*, вызывающие у кошачьих новообразования, иммунодефицит, хрониче-

Таблица 2.4.8

Вирусные инфекции кошек

Болезнь	Возбудитель			Животные		Основные симптомы
	семейство	род	вирус	домашние	дикие	
Парвовирусный энтерит собак	*Parvoviridae*	*Parvovirus*	CPV-2	Кошки, собаки	*Canidae*	Энтерит, диарея, рвота, лейкопения, миокардит, анорексия
Панлейкопения кошек	*Parvoviridae*	*Parvovirus*	FPV	Кошки	*Felidae*	Энтерит, диарея, рвота, лейкопения, анорексия
Ротавирусная инфекция	*Reoviridae*	*Rotavirus*	Rotavirus A (CRV, FRV)	Кошки, собаки	*Felidae*	Диарея
Поксвирусная инфекция	*Poxviridae*	*Ortopoxvirus*	Cowpoxvirus	Кошки, собаки	*Canidae*, *Felidae*	Поражения кожи
			Raccoonpoxvirus	Кошки	*Felidae*	
		Parapoxvirus	Parapoxvirus of red deer in New Zealand	Кошки	*Felidae*	
Папилломавирусные инфекции	*Papillomaviridae*	*Lambdapapillomavirus*	Lambdapapillomavirus 1 (FPpV)	Кошки	*Felidae*	Папилломатоз, рак кожи
			Lambdapapillomavirus 2 (COPV)	Собаки	*Canidae*	Папилломатоз
Калицивирусная инфекция кошек	*Caliciviridae*	*Vesivirus*	FCV	Кошки	*Felidae*	Стоматит, конъюнктивит
Инфекционный ринотрахеит кошек	*Herpesviridae*	*Varicellovirus*	FHV-1	Кошки	*Felidae*	Поражения дыхательных путей, конъюнктивит, ринит, поражения кожи
Инфекционный перитонит кошек	*Coronaviridae*	*Alphacoronavirus*	FCoV	Кошки	*Felidae*	Поражения дыхательных путей, органов зрения, диарея, рвота
Вирусная лейкемия кошек	*Retroviridae*	*Gammaretrovirus*	FeLV	Кошки	*Felidae*	Иммуносупрессия, анемия, лимфома
Иммунодефицит кошек	*Retroviridae*	*Lentivirus*	FIV	Кошки	*Felidae*	Поражение иммунной системы
Инфекция, вызванная «пенящим» вирусом кошек	*Retroviridae*	*Spumavirus*	FFV	Кошки	*Felidae*	Хронический полиартрит, возможны опухоли

ские заболевания суставов. Дальнейшее изучение ретровирусов кошек позволит разработать более совершенные методы профилактики, в том числе и специфические, вызываемых ими заболеваний.

Продолжающийся процесс эволюции вирусов, циркуляция вирусов в популяциях домашних и диких кошек, сопровождающаяся передачей вирусов, и преодоление ими межвидовых барьеров (например, в случаях с вирусом панлейкопении кошек и коронавирусом кошек) требуют постоянного мониторинга в целях предотвращения потенциальных угроз не только для кошек, но и для животных других видов, а также человека. Например, необычный штамм ротавируса, изолированный от ребёнка в 2008 г. в Тунисе, оказался вирусом BA222 — генотипа кошачьего происхождения [1].

Литература

1. *Fredj M.B.H., Heylen E., Zeller M. et al.* Feline origin jf Rotavitus strain, Tunisia, 2008 // Emerg. Infect. Dis. — 2013. — V. 19. — № 4. — P. 630–634.

2.4.1.6.1. Инфекционный ринотрахеит кошек (см. пар. 1.2.1.2.2)

(*Раев С.А., Непоклонова И.В., Мухин А.Н., Алипер Т.И.*)

Инфекционный ринотрахеит кошек — контагиозное вирусное заболевание, характеризующееся поражением органов дыхания.

Этиология. Возбудителем инфекционного ринотрахеита кошек является герпесвирус (FeHV-1 — feline herpesvirus 1) из сем. *Herpesviridae* род *Varicellavirus*. Наряду с калицивирусом кошек, FeHV-1 — наиболее частая причина возникновения заболеваний респираторного комплекса у кошек.

Генетически и антигенно FeHV-1 имеет сходство с герпесвирусом собак 1, а также герпесвирусом тюленей 1 (PhV-1). Есть сообщения о перекрёстной защите между FeHV-1 и PhV-1 [3].

Все штаммы FeHV-1 принадлежат к одной серогруппе, хотя могут отличаться по вирулентности [5].

Эпизоотология. Вместе с калицивирусом вирус инфекционного ринотрахеита широко распространен среди популяции кошек, наиболее часто данный вирус встречается в местах массового скопления кошек (приюты, питомники и др.). Особенно чувствительны к вирусу молодые кошки [1]. Во внешнюю среду вирус попадает с выделениями из носа, глаз и ротовой полости. Способ передачи вируса — контактный. Кроме того, вирус способны выделять переболевшие животные — латентно инфицированные носители. У таких животных под влиянием стресс-факторов инфекция может реактивироваться, причём пик выделения вируса наблюдается через 1 нед. после их действия. Общий период выделения вируса в таких случаях — 3 нед. Таким же образом во время периода лактации латентно инфицированная кошка способна инфицировать котят, которые в результате станут носителями инфекции. Определение латентной стадии возможно с использованием метода ПЦР [3].

Патогенез. В естественных условиях воротами инфекции являются носовая и ротовая полости, а также конъюнктива. Размножение вируса преимущественно происходит в слизистой оболочке носовой перегородки, носовой раковины, носоглотки и миндалин. Выделение вируса начинается примерно через 24 ч после инфицирования и продолжается 1–3 нед. Виремия при FeHV-1 — явление редкое, так как инфекция ограничивается областями тела с пониженной температурой (респираторный тракт). Тем не менее виремия может наблюдаться у ослабленных животных и у котят в неонатальном периоде [3].

Инфекционный процесс приводит к появлению очагов эпителиального некроза с инфильтрацией нейтрофилами и экссудацией с фибрином. В ранней стадии инфекции в эпителии носовой полости и глотки удаётся обнаружить эозинофильные тельца-включения. В ряде случаев следствием инфекции становится искривление носовых перегородок. Часть повреждений разрешается в течение 2–3 нед., другие могут быть долговременными. На фоне инфекции FeHV-1 нередко возникновение вторичных бактериальных инфекций, которые способствуют развитию бактериальных синуситов и пневмонии.

Клинические признаки. Как и в случае других респираторных патогенов, на развитие клинических признаков влияет ряд факторов: штамм вируса, его количество, возраст, иммунный статус животного, а также условия его содержания. Осложнять развитие заболевания может наличие инфекций, ослабляющих иммунную систему организма, — вирусной лейкемии кошек (FeLV), а также вируса иммунодефицита кошек (FIV) [9].

У восприимчивых животных FeHV-1 вызывает развитие заболеваний верхней части респираторного тракта. Инкубационный период обычно составляет 2–6 сут. Ранние признаки заболевания, такие как чихание, отказ от корма, вялость, слюнотечение, лихорадка, могут сопровождаться ринитом и конъюнктивитом. Через 2 сут слюнотечение прекращается, истечения из носовой полости становятся гнойными, конъюнктивит становится гнойным или исчезает. В ряде случаев обнаруживают одышку и кашель. Смертность при FeHV-1-инфекции невысокая, исключая случаи генерализованной инфекции. Взаимосвязь инфекционного ринотрахеита и конъюнктивита и иногда язвенного кератита была известна давно, однако применение метода ПЦР показало, что роль FHV-1 несколько преувеличена. Роль данного вируса в возникновении других нарушений органов зрения (эозинофильный кератит, увеит, сухой кератоконъюнктивит) требует дальнейшего изучения. Язвенные поражения кожи, дерматиты и стоматитный синдром характеризуются эозинофильной инфильтрацией.

Проявление клинических симптомов при FeHV-1 обычно прекращается в пределах 10–20 сут [10].

Диагностика. В основном диагностика основана на клинических проявлениях болезни. Подтвердить такой диагноз можно при помощи исследования смывов с конъюнктивы или носоглотки. Обычно для FeHV-1 используется выделение вируса на культуре клеток кошек. Несколько реже применяют МФА для обнаружения вируса в смывах с конъюнктивы и роговицы. Наиболее чувствительным методом при FeHV-1-инфекции, особенно в латентной стадии, служит метод ПЦР. Отмечены существенные отличия с точки зрения чувствительности ПЦР из разных лабораторий. При использовании нескольких последовательно отобранных образцов очень информативным оказывается применение ПЦР в реальном режиме времени [11].

Профилактика. Уровень иммунитета определяется измерением титра нейтрализующих АТ, хотя в случае FeHV-1-инфекции клеточный иммунитет также имеет большое значение. Существенная роль отводится местному иммунитету. Несмотря на это установлена корреляция между уровнем АТ, определяемых в РН или ИФА, и защитой от контрольного заражения вирусом [7].

В ряде случаев после первичного переболевания FeHV-1-инфекцией, несмотря на низкий уровень или полное отсутствие нейтрализующих АТ, кошки устойчивы при следующем контакте с вирулентным вирусом. Через 6 мес. только часть кошек устойчива к заражению. Повторное переболевание, а также ревакцинация способствуют формированию стабильно высокого уровня нейтрализующих АТ.

После применения живых или инактивированных FeHV-1 вакцин, несмотря на отсутствие нейтрализующих АТ, большинство кошек становятся устойчивыми к заражению вирусом. При этом у небольшой части вакцинированных кошек наблюдается развитие клинических признаков средней степени тяжести даже в том случае, если контакт с вирусом происходит всего лишь через 3 мес. после полного курса вакцинации [3]. Другие исследования показали, что развитие клинических симптомов у вакцинированных кошек по сравнению с контрольной группой выражено в меньшей степени через 3 года после вакцинации. В целом уровень защиты со временем падает [4]. Колостральные АТ способны персистировать до 14-недельного возраста. Этот факт может оказывать серьёзное влияние на вакцинацию [2]. Животные с низким уровнем колостральных АТ необязательно будут устойчивы к инфицированию, хотя у ряда инфицированных животных с полным отсутствием подобных АТ не наблюдалось развития заболевания [3].

В целом вакцинация уже давно считается надёжным средством специфической профилактики данного заболевания.

Все вакцины делятся на два типа: живые аттенуированные (вводятся парентерально или интраназально) и инактивированные (содержат адъювант). Опубликовано большое число исследований, посвящённых разработке рекомбинантных вакцин, однако до сих пор ни одна из них не стала коммерчески доступной. Некоторая часть животных может быть инфицирована после вакцинации. Такие животные, несмотря на отсутствие симптомов болезни, способны выделять вирус во внешнюю среду, формируя, таким образом, резервуар инфекции.

Иногда применение интраназальных вакцин связывают с развитием патологических процессов на месте введения препарата. Явным преимуществом подобного введения препарата является более быстрое формирование иммунитета [6].

Инактивированные вакцины обладают большей эффективностью, хотя использование адъюванта в них иногда приводит к развитию местных и общих реакций в ответ на введение препарата. Очень редко на месте введения препарата наблюдают развитие саркомы, особенно при использовании гидроксида алюминия в качестве адъюванта [8]. Подобные проблемы способствовали новому типу вакцин — такие препараты содержат инактивированный FeHV-1 и не содержат адъюванта.

В большинстве случаев первичная иммунизация подразумевает две инъекции в 9- и 12-недельном возрасте. Возможно, в этом периоде у кошки остаётся высокий уровень АТ, который будет препятствовать формированию высокого уровня АТ после вакцинации, поэтому через 3–4 нед. после второй возможно использование третьей инъекции препарата.

Традиционно ревакцинацию против FeHV-1 рекомендуют осуществлять ежегодно, хотя в последнее время наметилась тенденция определять необходимость ревакцинации для каждого животного в отдельности в зависимости от риска вступить в контакт с вирусом. В тех случаях, когда этот риск высок, рекомендуется ежегодная ревакцинация.

Литература

1. *Bannasch M.J., Foley J.E.* Epidemiologic evaluation of multiple respiratory pathogens in cats in animal shelters // J. Feline Med. Surg. — 2005. — V. 7. — P. 109–119.
2. *Dawson S., Willoughby K., Gaskell R.M. et al.* A field trial to assess the effect of vaccination against feline herpesvirus, feline calicivirus and feline panleucopenia virus in 6-week-old kittens // J. Feline Med. Surg. — 2001. — V. 3. — P. 17–22.
3. *Gaskell R., Dawson S., Radford A. et al.* Feline herpesvirus // Vet. Res. — 2007. — V. 38. — P. 337–354.
4. *Gore T.C., Lakshmanan N., Williams J.R. et al.* Three-year duration of immunity in cats following vaccination against feline rhinotracheitis virus, feline calicivirus, and feline panleukopenia virus // Vet. Ther. — 2006. — V. 7. — P. 213–222.
5. *Hamano M., Maeda K., Mizukoshi F. et al.* Experimental infection of recent field isolates of feline herpesvirus type 1 // J. Vet. Med. Sci. — 2003. — V. 65. — P. 939–943.
6. *Lappin M.R., Andrews J., Simpson D. et al.* Use of serologic tests to predict resistance to feline herpesvirus 1, feline calicivirus, and feline parvovirus infection in cats // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 2002. — V. 220. — P. 38–42.
7. *Lappin M.R., Veir J., Howley J.* Feline panleukopenia virus, feline herpesvirus-1, and feline calicivirus antibody responses in seronegative specific pathogen-free cats after a single administration of two different modified live FVRCP vaccines // J. Feline Med. Surg. — 2009. — V. 11. — P. 159–162.
8. *Macy D.W.* Current understanding of vaccination site-associated sarcomas in the cat // J. Feline Med. Surg. — 1999. — V1. — P. 15–21.
9. *Reubel G.H., George J.W., Barlough J.E. et al.* Interaction of acute feline herpesvirus-1 and chronic feline immunodeficiency virus infections in experimentally infected specific pathogen free cats // Vet. Immunol. Immunopathol. — 1992. — V. 35. — P. 95–119.
10. *Stiles J., McDermott M., Bigsby D. et al.* Use of nested polymerase chain reaction to identify feline herpesvirus in ocular tissue from clinically normal cats and cats with corneal sequestra or conjunctivitis // Am. J. Vet. Res. — 1997. — V. 58. — P. 338–342.
11. *Thiry E., Addie D., Beluyk S. et al.* Feline herpesvirus infection. ABCD guidelines on prevention and management // J. Feline Med. Surg. — 2009. — V. 11. — P. 547–555.

2.4.1.6.2. Инфекционный перитонит кошек (см. пар. 1.2.2.2.2)

(*Раев С.А., Непоклонова И.В., Мухин А.Н., Алипер Т.И.*)

Инфекционный перитонит кошек (FIP) — широко распространённое инфекционное заболевание домашних и диких кошек, которое про-

является в подострой или хронической формах и характеризуется развитием иммуноопосредованного васкулита.

Этиология. Возбудителем инфекционного перитонита кошек является коронавирус кошек (FCoV — feline coronavirus) из сем. *Coronaviridae* рода *Alphacoronavirus* [6].

Несмотря на широкое распространение FCoV-инфицированных кошек, лишь у небольшого числа из них обнаруживают FIP. Существуют две теории, которые объясняют этот факт. Первая предполагает циркуляцию двух видов вируса: вирулентного и авирулентного. Вторая — на возникновении вирулентного вируса *de novo* посредством мутаций в организме кошки с FIP [5]. H.W. Chang и соавт. (2010) обнаружили делецию в гене *3c* в вирусе, изолированном при системной виремии, но не в вирусе, выделенном из кишечника. Таким образом, был выдвинут постулат, согласно которому этот интактный участок гена *3c* связан с возможностью вируса размножаться в кишечнике. Другие исследователи опровергли это предположение [4].

Как и у других РНК-содержащих вирусов, для FCoV характерна высокая генетическая изменчивость, причём не только в пределах одного инфицированного организма, но даже в пределах различных клеток одной пиогранулемы [18]. Являются ли эти изменения причиной развития FIP или её следствием, неизвестно. Сравнительный анализ генетической структуры вирусов FCoV, выделенных от клинически здоровых кошек, а также кошек с инфекционным перитонитом, выявил 5 аминокислотных замен в гене, кодирующем мембранный белок вируса, отвечающий, как известно, за прикрепление вируса к клеткам-мишеням. Генетический анализ также показал, что генотипы, которые были связаны с развитием FIP, не являются результатом мутаций, возникающих *de novo* [4].

На основании сиквенса, а также при использовании МАТ выделено два серотипа FCoV [12]. Второй серотип в отличие от первого своим происхождением обязан рекомбинациям между первым серотипом FCoV и коронавирусом собак (CCoV) [11]. Большинство исследований посвящено именно второму серотипу, поскольку он легко культивируется *in vitro*, в то время как первый серотип имеет гораздо большее распространение [2]. Оба серотипа могут быть причиной FIP. Рядом авторов показана большая генетическая вариабельность именно среди штаммов первой подгруппы, из чего был сделан вывод, что именно эти штаммы способны индуцировать персистентную инфекцию [15].

Эпизоотология. Несмотря на возможность развития FIP у животных всех возрастов, именно котята и кошки до 2 лет (а затем в возрасте 10 лет) принадлежат к группе повышенного риска [19]. Показана более высокая чувствительность чистопородных кошек к развитию FIP, что может быть связано с рядом причин [11]. Кроме домашних кошек, к FCoV чувствительны представители дикой фауны, такие как европейская дикая кошка (*Felis silvestris*), лионы (*Panthera leo*), тигры (*P. tigris*), ягуары (*P. onca*), леопарды (*P. pardus*) и др. Как и в случае с домашними кошками, для данных животных FCoV-инфекция серьёзную роль играет только в условиях высокой плотности животных [13].

Патогенез. Во внешнюю среду вирус начинает выделяться на 2-е сутки после инфицирования, так как первоначально вирус размножается в эпителиальных клетках тонкого кишечника [17]. Лишь небольшое число животных устойчиво к FCoV-инфекции. Выделение вирусов первой и второй серогрупп существенно различаются. Штаммы второй серогруппы (большинство лабораторных штаммов) обычно выделяются во внешнюю среду не более 2 нед., в то время как выделение из организма штаммов первой серогруппы, ответственных за развитие натуральной инфекции, в 65% случаев длится 2–3 мес. В некоторых случаях кошки инфицированы сразу двумя серогруппами. Заражение коинфекцией штаммами одной серогруппы практически встречается редко. У большей части кошек прекращение выделения вируса во внешнюю среду является синонимом элиминации вируса, 13% животных становится персистентно инфицированными, другая часть способна быть носителями инфекции без развития серьёзных признаков заболевания. Носительство может длиться до 9 мес. [20].

В популяции кошек вирус поддерживается в основном за счёт животных-вирусоносителей и реинфицирования транзиентно инфицированных кошек. Выделение вируса может происходить со многими жидкостями организма (например, со слюной). Однако продолжительность этого периода измеряется лишь часами. Не только кошки с отрицательными результатами серологических методов исследования, но и 60% животных с положительными результатами подобных исследований не выделяют FCoV во внешнюю среду. Чем выше титр АТ, тем больше вероятность выделения вируса [13].

Вирус попадает в организм орально, факторами передачи обычно являются инфицированные предметы ухода за животными. Вирус устойчив во внешней среде до 7 сут.

Вирус способен реплицироваться в моноцитах, причём эта способность прямо пропорциональна вирулентности вируса [7].

Клинические симптомы. Большинство случаев FCoV-инфекции протекают в субклинической форме. При первом контакте восприимчивого животного с вирусом наблюдают развитие (иногда кратковременное) патологии верхнего отдела респираторного тракта и диареи. Начало развития диареи у котят отмечают с 5-недельного возраста. Котята при этом заметно отстают в росте [1].

При искусственном воспроизведении FCoV-инфекции наблюдают постоянные диарею и вомитус, приводящие к потере массы тела.

Инфекционным перитонитом данное заболевание названо по ошибке, поскольку у большинства кошек развития перитонита не наблюдается. Существует две основные формы развития заболевания: экссудативная и неэкссудативная. Развитие клиники при данном заболевании опосредовано развитием васкулита и поражением органов, являющемся результатом поражения клеток крови.

Для большинства животных с экссудативной формой характерно скопление жидкости в грудной и брюшной полостях. В таких случаях наблюдают развитие умеренной лихорадки, потерю в весе, желтушность видимых слизистых оболочек.

В случае развития неэкссудативной формы отмечают нарушение функций органов зрения, в частности ирит, проявляющийся в изменении цвета радужной оболочки. В 25–33% случаев животные имеют неврологические дисфункции (81%). В тонком кишечнике формируются гранулемы, приводящие к хронической диарее [10].

Диагностика. Постановка окончательного диагноза при FIP возможна только посмертная, при гистопатологическом исследовании флебитов или периваскулярной пиогранулемы [14]. Метод прижизненной биопсии недостаточно чувствителен. Первым шагом в диагностике FIP служит анализ данных анамнеза с выявлением симптомов, которые потенциально могут быть связаны с FIP. Второй шаг — анализ выпота из внутренних полостей. Около 50% кошек, у которых наблюдают скопление жидкости в полостях организма, подвержены FIP. Состав жидкости может сильно отличаться по цвету и химическому составу. Как дополнительный диагностический тест в данных обстоятельствах может использоваться тест Ривальты.

Возможно использование метода иммунофлуоресценции макрофагов, содержащихся в выпоте.

Типичным гематологическим изменением при обеих формах FIP является лимфопения [16].

При наличии неврологической симптоматики используют анализ цереброспинальной жидкости. Для FIP характерно значительное повышение уровня белка [8].

При использовании тестов, направленных на определение АТ к FCoV, необходимо помнить, что положительный результат говорит лишь о наличии АТ, а не о FIP. Животные с высоким уровнем АТ могут не выделять вирус во внешнюю среду, и, наоборот, низкий уровень АТ не говорит об отсутствии вируса. Повышение уровня АТ к FCoV коррелирует со способностью животного в будущем элиминировать вирус из организма.

«Золотым стандартом» определения АТ к FCoV является метод НМФА. Установлена строгая взаимосвязь между выделением вируса во внешнюю среду и титром АТ в РИФ.

Также на данный момент доступны несколько ИФА-наборов для диагностики FIP [3].

При интерпретации результатов исследования на обнаружение АТ к FCoV необходимо учитывать целый ряд факторов [13].

Разработка ОТ-ПЦР для диагностики данного заболевания осложняется высокой генетической вариабельностью вируса.

Патологоанатомические изменения. Основным признаком, обнаруживаемом при патологоанатомическом исследовании при FIP, является наличие пиогранулём. При экссудативной форме заболевания в грудной и брюшной полостях находят множество мелких (1–2 мм) бляшек белого цвета. При неэкссудативной форме патологические изменения вариабельны, но почти во всех случаях наблюдают пиогранулематоз почек. У части кошек характерные изменения во внутренних органах удаётся обнаружить только при помощи гистологических исследований. При менингите имеет место лишь небольшая гиперемия.

Непременным условием для диагностики FIP является обнаружение васкулита.

Профилактика. Эффективность вакцинации нередко подвергается сомнению, поскольку все вакцинные штаммы FCoV принадлежат ко второй серогруппе коронавируса, в то время как циркулирует преимущественно первый.

Широкое распространение по всему миру получила лишь одна вакцина против данного заболевания. Данная вакцина в своем составе содержит температурочувствительный вариант FCoV, который способен размножаться исключительно в условиях относительно низкой температуры верхних дыхательных путей. Интраназальное введение препарата индуцирует развитие местного иммунитета в той области, куда вирус попадает, в первую очередь носоглотке. Кроме того, вакцина стимулирует развитие клеточного иммунного ответа. Иммунизация данной вакциной индуцирует сероконверсию, однако уровень АТ при этом значительно ниже по сравнению с титрами АТ при натуральной инфекции. Вакцинация котят не гарантирует того, что животные станут устойчивы к заражению FCoV, но уровень вирусной нагрузки у таких животных будет существенно ниже по сравнению с невакцинированными животными. Важным фактором, влияющим на эффективность данной вакцины, является отсутствие у животного контакта с вирусом до вакцинации, что делает тестирование животных на наличие АТ к FCoV обязательным этапом до иммунизации.

Большие надежды связаны с генетически модифицированными вакцинами, однако эти препараты находятся в стадии разработки [9].

Литература

1. *Addie D.D., Jarrett O.A.* study of naturally occurring feline coronavirus infection in kittens // Vet. Rec. — 1992. — V. 130. — P. 133–137.
2. *Addie D.D., Schaap I.A.T., Nicolson L. et al.* Persistence and transmission of natural type I feline coronavirus infection // J. Gen. Virol. — 2003. — V. 84. — P. 2735–2744.
3. *Barlough J.E., Jacobson R.H., Sorresso G.P. et al.* Coronavirus antibody detection in cats by computer-assisted kinetics-based enzyme-linked immunosorbent assay (KELA): field studies // Cornell Vet. — 1986. — V. 76. — P. 227–235.
4. *Brown M.A., Troyer J.L., Pecon-Slattery J. et al.* Genetics and pathogenesis of feline infectious peritonitis virus // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — P. 1445–1452.
5. *Chang H.W., de Groot R.J., Egberink H.F. et al.* Feline infectious peritonitis; insights into feline coronavirus pathobiogenesis and epidemiology based on genetic analysis of the viral 3c gene // J. Gen. Virol. — 2010. — V. 91. — P. 415–420.
6. *de Groot R.J., Ziebuhr J., Poon L.L. et al.* Revision of the family Coronaviridae (Coronavirus Study Group). — 2008. — 697 p.
7. *Dewerchin H.L., Cornelissen E., Nauwynck H.J.* Replication of feline coronaviruses in peripheral blood monocytes // Arch. Virol. — 2005. — V. 150. — P. 2483–2500.
8. *Foley J.E., Lapointe J-M., Koblik P. et al.* Diagnostic features of clinical neurologic feline infectious peritonitis // J. Vet. Intern. Med. — 1998. — V. 12. — P. 415–423.
9. *Haijema B.J., Volders H., Rottier P.J.* Live, attenuated coronavirus vaccines through the directed deletion of group-specific genes provide protection against feline infectious peritonitis // J. Virol. — 2004. — V. 78. — P. 3863–3871.
10. *Harvey C.J., Lopez J.W., Hendrick M.J.* An uncommon intestinal manifestation of feline infectious peritonitis: 26 cases (1986–1993) // J. Amer. Vet. Med.Assoc. — 1996. — V. 209. — P. 1117–1120.

11. *Herrewegh A.A., Smeenk I., Horzinek M.C. et al.* Feline coronavirus type II strains 79-1683 and 79-1146 originate from a double recombination between feline coronavirus type I and canine coronavirus // J. Virol. — 1998. — V. 72. — P. 4508–4514.
12. *Hohdatsu T., Okada S., Koyama H.* Characterization of monoclonal antibodies against feline infectious peritonitis virus type II and antigenic relationship between feline, porcine and canine coronaviruses // Arch. Virol. — 1991. — V. 117. — P. 85–95.
13. *Infectious* diseases of the dog and cat // Craig E. Greene. — 4-th ed. — 2012. — P. 92–108.
14. *Kipar A., May H., Menger S. et al.* Morphologic features and development of granulomatous vasculitis in feline infectious peritonitis // Vet. Pathol. — 2005. — V. 42. — P. 321–330.
15. *Lin C.N., Su B.L., Wang C.H. et al.* Genetic diversity and correlation with feline infectious peritonitis of feline coronavirus type I and II: a 5-year study in Taiwan // Vet. Microbiol. — 2009. — V. 136. — P. 233–239.
16. *Paltrinieri S., Parodi C., Cammarata M. et al.* Some aspects of humoral and cellular immunity in naturally occurring feline infectious peritonitis // Vet. Immunol. Immunopathol. — 1998. — V. 65. — P. 205–220.
17. *Pedersen N.C.* An overview of feline enteric coronavirus and infectious peritonitis virus infections // Feline Pract. — 1995. — V. 23. — P. 7–20.
18. *Poncelet L., Coppens A., Peeters D. et al.* Detection of antigenic heterogeneity in feline coronavirus nucleocapsid in feline pyogranulomatous meningoencephalitis // Vet. Pathol. — 2008. — V. 45. — P. 140–153.
19. *Rohrbach B.W., Legendre A.M., Baldwin C.A. et al.* Epidemiology of feline infectious peritonitis among cats examined at veterinary medical teaching hospitals // J. Amer. Vet. Med.Assoc. — 2001. — V. 218. — P. 1111–1115.
20. *Stoddart M.E., Gaskell R.M., Harbour D.A. et al.* Virus shedding and immune responses in cats inoculated with cell culture-adapted feline infectious peritonitis virus // Vet. Microbiol. — 1988. — V. 16. — P. 145–158.

2.4.1.6.3. Панлейкопения кошек (см. пар. 1.2.1.3.9)

(*Мухин А.Н., Непоклонова И.В., Раев С.А., Алипер Т.И.*)

Панлейкопения кошек — высококонтагиозное вирусное заболевание, характеризующееся острым геморрагическим энтеритом, обезвоживанием организма и лейкопенией.

Этиология. Возбудителем панлейкопении кошек является парвовирус кошек (FPV — feline panleukopenia virus) из сем. *Parvoviridae* рода *Parvovirus.* Генетически, структурно и антигенно FPV родственен парвовирусу песцов (BFP), вирусу энтерита норок (MEV) и парвовирусу собак (CPV-2).

Парвовирус кошек очень устойчив к неблагоприятным условиям внешней среды — может сохраняться в органическом материале более года при комнатной температуре, выдерживает нагревание до 56 °С в течение 30 мин, не чувствителен к действию органических растворителей (эфиру, хлороформу). Однако многие детергенты и дезинфектанты (гипохлорит натрия, формальдегид и др.) инактивируют его.

Эпизоотология. FPV вызывает заболевание у всех представителей семейства кошачьих, а также у некоторых виверровых, енотовых и куньих, например енотов, панд и норок. Вирус панлейкопении кошек ограниченно реплицируется в организме собак в экспериментальных условиях, при этом CPV-2{a, b, c} может поражать кошек (CPV-2c был впервые выделен от леопардов и только потом от собак) [3, 7, 10, 11, 12, 14, 20, 21, 25, 26].

Парвовирус кошек очень контагиозен, наибольшую смертность от панлейкопении отмечают у котят 3–5-месячного возраста. Панлейкопения служит причиной 25% смертей котят этого возраста [5]. Вирус убиквитарен вследствие широкого спектра хозяев. Обычно кошки контактируют с FPV в первый год жизни. До 75% кошек старше года имеют АТ к парвовирусу. У большинства инфицированных животных не отмечается клинических признаков болезни. Невакцинированные котята, как правило, до 3-месячного возраста защищены колостральными АТ. Для заболеваемости панлейкопенией характерна сезонность, связанная с увеличением числа новорождённых котят в данный период [11, 12].

Снижение распространения панлейкопении среди бездомных кошек в последнее время, вероятно, может быть связано с применением живых аттенуированных вакцин против панлейкопении и выделением вакцинного вируса во внешнюю среду, что приводит к их иммунизации, а также с заражением кошек парвовирусом

собак, что приводит к перекрёстной защите от панлейкопении кошек.

Так как период выделения вируса во внешнюю среду короток, но высока его жизнеспособность, передача FPV от животного к животному в основном происходит через контаминированные предметы.

Вирус выделяется со всеми секретами животного во время активной стадии инфекции, но максимальная его концентрация в фекалиях. Обычно выделение вируса происходит 1–2 сут после появления клинических признаков болезни, однако вирус может выделяться с фекалиями и мочой до 6 мес. после выздоровления [7]. Вирус поддерживается в популяции кошек за счёт своей устойчивости, а не за счёт длительности вирусовыделения.

Встречается внутриутробное заражение котят FPV.

Патогенез. Как и всем парвовирусам, FPV для успешной репликации нужны клетки с высокой митотической активностью — лимфоидная ткань, костный мозг, эпителий слизистой оболочки тонкого кишечника [8].

Первичное размножение вируса происходит в лимфоидной ткани глотки через 18–24 ч после орального или назального заражения. Через 7 сут посредством виремии вирус распространяется по организму. Первые повреждения отмечаются в лимфоидной ткани, происходит некроз лимфоузлов, инволюция тимуса, снижается число Т-лимфоцитов.

Во время кишечной инфекции вирус размножается в клетках базального эпителия крипт тонкого кишечника, в результате его регенерация нарушается, и ворсинки укорачиваются [4]. Возникает диарея, что приводит к обезвоживанию, всасывающая функция кишечника нарушается. Секундарная бактериальная инфекция, вызванная грамотрицательной и анаэробной микрофлорой, — дополнительная причина повреждения кишечника, бактериемии, эндотоксемии и тромбоза [8].

Инфицирование кошек во время беременности вызывает гибель и мумификацию плодов, аборты, рождение котят с поражением ЦНС. Котята могут рождаться клинически здоровыми, но быть вирусоносителями [8].

Поражения ЦНС, включая мозжечок, спинной мозг, сетчатку, зрительный нерв, возникают вследствие размножения вируса или из-за септицемии, тромбоза и нарушения водно-солевого обмена [2, 9].

FPV у котят может стать причиной миокардита и кардиомиопатии.

Клинические признаки. Не у всех инфицированных вирусом панлейкопении кошек возникают клинические признаки заболевания вследствие широкого распространения в кошачьей популяции АТ к вирусу. У взрослых животных, как правило, инфекция протекает субклинически. Проявление клинических признаков характерно для котят.

Болезнь может протекать остро или в виде хронической диареи и лейкопении.

При сверхострой форме болезни животные могут впадать в кому и погибать, как при отравлении, в течение 12 ч после появления признаков заболевания от септического шока, дегидратации, гипертермии.

Острая форма характеризуется диареей, часто с кровью, рвотой, повышением температуры тела до 40–41,6 °С, угнетением, анорексией, наступающей через 3–4 дня после начала болезни. Рвота и диарея приводят к обезвоживанию. Возможны сыпь и кровоизлияния вследствие тромбоцитопении. К концу болезни животные крайне истощены, обезвожены, температура тела ниже нормы. Если в течение 5 дней не наступает гибели, животные, как правило, выздоравливают, но период выздоровления длится несколько недель [11].

Патологоанатомические изменения. Патологические изменения при панлейкопении максимально выражены в тонком кишечнике. Кишечник утолщён, гиперемирован, просвет заполнен слизью, иногда с кровью.

Гистологические изменения включают разрушение крипт, отшелушивание эпителиальных клеток и присутствие некротизированного клеточного дебриса в просвете кишечника. Клетки вершины ворсинки не повреждены в отличие от клеток базального эпителия крипт. Ворсинки укорачиваются.

Большинство гистологических изменений отмечается в тощей кишке, а изменения в две-

надцатиперстной и подвздошной кишках менее выражены. Очаговые повреждения расположены вокруг лимфатических фолликулов в подслизистой оболочке тонкого кишечника. Инфильтрация лимфоцитами наблюдается во многих тканях, одновременно происходит уменьшение их количества в лимфоузлах, пейеровых бляшках, селезёнке, с одновременным увеличением числа мононуклеарных фагоцитов.

Гистологические изменения в головном мозге включают разрушение эпендимальных клеток, выстилающих мозговые желудочки, и размягчение белого вещества подкоркового слоя мозга. В спинном мозге наблюдается дегенерация миелинового вещества нервных стволов [2, 27].

Для FPV-инфекции характерно наличие эозинофильных внутриядерных включений в заражённых клетках.

Диагностика. Предположительный диагноз на панлейкопению кошек можно поставить на основании клинических признаков и лейкопении (число лейкоцитов снижается до 50 шт. — 3 тыс. кл./мл крови, при норме 3–7 тыс. кл./мл). Однако лейкемия и поражение ЖКТ могут встречаться при других вирусных и бактериальных инфекциях, например вирусной лейкемии кошек и сальмонеллёзе, поэтому для точной диагностики нужны лабораторные исследования.

Лабораторная диагностика панлейкопении кошек направлена на индикацию и идентификацию возбудителя или его нуклеиновой кислоты в фекалиях и выявление АТ к нему в сыворотке крови.

Парвовирус кошек обладает способностью агглютинировать эритроциты свиньи, зелёной мартышки, человека и др., однако РГА редко используется для обнаружения вируса в фекалиях вследствие непродолжительного периода выделения вируса у кошек.

В настоящее время для индикации и идентификации вирусного антигена в фекалиях чаще используют ИФА, в том числе и твердофазный. Иммуностripы позволяют быстро и точно определить наличие парвовируса в фекалиях или мазке из прямой кишки с момента появления первых клинических признаков и в течение 1–2 сут [1, 17].

ПЦР и ПЦР-РВ — высокочувствительные методы, позволяющие обнаружить ДНК FPV в фекалиях и тканях, а также дифференцировать панлейкопению от инфекции, вызванной CPV-2 [13, 15].

Изоляция вируса из патматериала в культуре клеток редко используется при лабораторной диагностике панлейкопении кошек.

Для обнаружения АТ к FPV используют РТГА, РН и ИФА. Исследуют парные сыворотки крови, взятые в момент появления клинических признаков и через 10–14 сут. Сероконверсия свидетельствует о парвовирусной инфекции [16].

Профилактика. Многолетняя практика вакцинации кошек против панлейкопении привела к значительному снижению числа случаев парвовирусной инфекции.

Для специфической профилактики панлейкопении применяют инактивированные и живые аттенуированные вакцины из штаммов FPV, как правило, входящие в состав поливалентных препаратов против инфекционных болезней кошек [22].

Котят вакцинируют с двухмесячного возраста двукратно с интервалом 3–4 нед. При применении инактивированных вакцин бустер-иммунизация необходима и позволяет получить напряжённый противовирусный иммунитет длительностью не менее года. Несмотря на то что живые вакцины индуцируют высокий уровень АТ у большинства кошек уже после первой вакцинации, для надёжной защиты всех животных всё же рекомендуется двукратная вакцинация [24].

Иммуногенность живых аттенуированных вакцин против панлейкопении кошек выше, чем у инактивированных, однако вакцинный вирус может выделяться с фекалиями и нельзя исключать возможность реверсии его вирулентности. Инактивированные вакцины лишены этого недостатка.

Несмотря на то что кошек рекомендуется прививать ежегодно, у многих животных уже после первичной вакцинации длительность иммунитета против панлейкопении может со-

ставлять 3 года и более, поэтому вакцинацию взрослых кошек рекомендуется проводить, предварительно проверив их иммунный статус в отношении FPV [6, 18, 19].

На эффективность вакцинации большое влияние оказывает наличие у котят материнских АТ против парвовируса. Котята получают АТ с молозивом от иммунных матерей, поэтому до 3-месячного возраста уровень АТ высок и способен препятствовать нормальной вакцинации, но при этом его может быть недостаточно именно для защиты от вирулентного вируса. Отсюда, зная иммунный статус котёнка, определяют оптимальное время для наиболее эффективной вакцинации против FPV.

Литература

1. *Abd-Eldaim M., Beall M., Kennedy M.* Detection of feline panleukopenia virus using a commercial ELISA for canine parvovirus // Vet. Ther. — 2010. — V. 10. — P. E1–E6.
2. *Aeffner F., Ulrich R., Schulze-Rückamp L. et al.* Cerebellar hypoplasia in three sibling cats after intrauterine or early postnatal parvovirus infection // Dtsch. Tierarztl. Wochenschr. — 2006. — V. 113. — P. 403–406.
3. *Battilani M., Bassani M., Forti D. et al.* Analysis of the evolution of feline parvovirus (FPV) // Vet. Res. Commun. — 2006. — V. 30. — P. 223–226.
4. *Bauder B., Suchy A., Gabler C. et al.* Apoptosis in feline panleukopenia and canine parvovirus enteritis // J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Pub. Health. — 2000. — V. 47. — P. 775–784.
5. *Cave T.A., Thompson H., Reid S.W.J. et al.* Kitten mortality in the United Kingdom: a retrospective analysis of 274 histopathological examinations (1986–2000) // Vet. Rec. — 2002. — V. 151. — P. 497–501.
6. *Chalmers W.S.K., Truyen U., Greenwood N.M. et al.* Efficacy of feline panleukopenia vaccine to prevent infection with an isolate of CPV2b obtained from a cat // Vet. Microbiol. — 1999. — V. 69. — P. 41–45.
7. *Cotmore S.F., Tattersall P.* Parvoviral host range and cell entry mechanisms // Adv. Virus Res. — 2007. — V. 70. — P. 183–232.
8. *Csiza C.K., de Lahunta A., Scott F.W. et al.* Pathogenesis of feline panleukopenia virus in susceptible newborn kittens. II. Pathology and immunofluorescence // Infect. Immun. — 1971. — V. 3. — P. 838–846.
9. *Foley J.B.* Concomitant onset of central nervous system and gastrointestinal disease associated with panleukopenia in an adult feral cat // Feline Pract. — 1993. — V. 21. — P. 12–16.
10. *Gamoh K., Shimazaki Y., Makie H. et al.* The pathogenicity of canine parvovirus type-2b, FP84 strain isolated from a domestic cat, in domestic cats // J. Vet. Med. Sc. — 2003. — V. 65. — P. 1027–1029.
11. *Greene C.E., Scott F.W.* Feline panleukopenia // In: Infectious diseases of the dog and cat / Ed. C.E. Greene. — Saunders, 1990. — P. 291–299.
12. *Hoelzer K., Shackelton L.A., Parrish C.R. et al.* Phylogenetic analysis reveals the emergence, evolution and dispersal of carnivore parvoviruses // J. Gen. Virol. — 2008. — V. 89. — P. 2280–2289.
13. *Horiuchi M., Yuri K., Soma T. et al.* Differentiation of vaccine virus from field isolates of feline panleukopenia virus by polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism analysis // Vet. Microbiol. — 1996. — V. 53. — P. 283–293.
14. *Hueffer K., Parrish C.R.* Parvovirus host range, cell tropism and evolution // Curr Opin Microbiol. — 2003. — V. 4. — P. 392–398.
15. *Meurs K.M., Fox P. R., Magnon A.L. et al.* Molecular screening by polymerase chain reaction detects panleukopenia virus DNA in formalin-fixed hearts from cats with idiopathic cardiomyopathy and myocarditis // Cardiovasc. Pathol. — 2000. — V. 9. — P. 119–126.
16. *Nakamura K., Ikeda Y., Miyazawa T. et al.* Characterization of cross-reactivity of virus neutralizing antibodies induced by feline panleukopenia virus and canine parvoviruses // Res. Vet. Sci. — 2001. — V. 71. — P. 219–222.
17. *Neuerer F.F., Horlacher K., Truyen U. et al.* Comparison of different in-house test systems to detect parvovirus in faeces of cats // J. Feline Med. Surg. — 2008. — V. 10. — P. 247–251.
18. *Norsworthy G.D.* Questions efficacy of vaccinating cats at 3 year intervals // Amer. J. Vet. Res. — 1999. — V. 60. — P. 918–919.
19. *Norsworthy G.D.* Questions long-term immunity in cats // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 1999. — V. 215. — P. 316–317.
20. *Parrish C.R.* Host range relationships and the evolution of canine parvovirus // Vet. Microbiol. — 1999. — V. 69. — P. 29–40.
21. *Sakamoto M., Ishiguro S., Mochizuki M. et al.* Experimental infection of canine parvoviruses in cats // J. Jpn. Vet. Med. Assoc. — 1999. — V. 52. — P. 305–309.
22. *Schultz R.D.* A commentary on parvovirus vaccination // J. Feline Med. Surg. — 2009. — V. 11. — P. 163–164.
23. *Scott F.W.* Feline infectious diseases // In: Proceedings of the Feline Infectious Disease Symposium. — Washington, 1995. — 202 p.
24. *Scott F.W., Geissinger C.M.* Long-term immunity in cats vaccinated with an inactivated trivalent vaccine // Amer. J. Vet. Res. — 1999. — V. 60. — P. 652–658.

25. *Steinel A., Parrish C.R., Bloom M.E. et al.* Parvovirus infections in wild carnivores // J. Wildl. Dis. — 2001. — V. 37. — P. 594–607.
26. *Truyen U., Parrish C.R.* Canine and feline host ranges of canine parvovirus and feline panleukopenia virus: distinct cell tropisms of each virus in vitro and in vivo // J. Virol. — 1992. — V. 66. — P. 5399–5408.
27. *Url A., Truyen U., Rebel-Bauder B. et al.* Evidence of parvovirus replication in cerebral neurons of cats // J. Clin. Microbiol. — 2003. — V. 41. — P. 3801–3805.

2.4.1.6.4. Вирусная лейкемия кошек (см. пар. 1.2.2.5.12)

(*Раев С.А., Непоклонова И.В., Мухин А.Н., Алипер Т.И.*)

Впервые вирус лейкемии кошек (FeLV — feline leukemia virus) был описан в 1964 г. Уильямом Джареттом и соавт., которые при помощи ЭМ обнаружили вирусные частицы на поверхности злокачественных лимфобластов кошки с лимфомой [9].

Этиология. Вирус лейкемии кошек принадлежит к сем. *Retroviridae* роду *Gammaretrovirus.* Оболочечный белок gp70 является группоспецифическим. АТ к этому белку являются вируснейтрализующими, что стало основанием для использования этого белка как основного компонента вакцин против вирусной лейкемии кошек. Ген полимеразы (*pol*) кодирует обратную транскриптазу (ревертазу), протеазу и интегразу; ген *gag* кодирует структурные белки вируса: главный капсидный белок p27, широко используемый в диагностике и p15 и p10, — белок нуклеокапсида, который ассоциирован с вирионной РНК [8].

На основе реакции нейтрализации, интерференции, способности размножаться в культурах клеток, а также на основании отличий в генетической последовательности поверхностного гликопротеина вируса FeLV был разделен на подгруппы: FeLV-A, FeLV-B, FeLV-C, а также FeLV-T, причём патогенность подгрупп B, C и T выше, чем подгруппы A. Вирусы одной подгруппы препятствуют суперинфекции (явление интерференции) другим вирусом той же подгруппы. Только FeLV-A обладает инфекционными свойствами и передаётся горизонтально от кошки к кошке в естественных условиях. Подгруппы B и C образуются *de novo* у FeLV-инфицированных кошек при помощи мутаций и рекомбинаций между геномом FeLV-A и геномом клетки, а также генами эндогенных ретровирусов, которые могут содержаться в ДНК кошки. Устойчивость животного по отношению к подгруппе A вируса определяет устойчивость к FeLV в целом [14].

Эпизоотология. Вирус лейкемии кошек распространен по всему миру среди популяции домашних и некоторых представителей диких кошек, однако степень его распространённости значительно варьирует. Распространение инфекции FeLV среди клинически здоровых кошек колеблется от 1 до 8%.

Среди больных различными заболеваниями кошек вирус лейкемии выявляется в 21% случаев. По своему происхождению такие болезни, как лимфома и лейкемия, в 75% случаев могут быть связаны с инфекцией FeLV. Инфицированность животных вирусом лейкемии в Центрально-Черноземном районе Российской Федерации достигает 12,6% [1, 2].

Вирус лейкемии кошек отмечается примерно одинаково у мужских и женских особей, несколько чаще у мужских. Также не выявлено отличий в заболеваемости у различных пород, за исключением дорогих пород, которые практически поголовно находятся в условиях, исключающих контакт с вирусом.

Приблизительно $^1/_3$ всех смертельных случаев от злокачественных новообразований у кошек была связана с FeLV. Наиболее чувствительны к вирусу котята до 1 года. Случаи обнаружения вируса у кошек среднего возраста чаще всего связаны с латентной формой инфекции и возможностью её реактивации.

Распространение вируса происходит при контакте между кошками, выделяющими вирус, и восприимчивыми кошками. Передача вируса происходит прежде всего через слюну, где его концентрация может достигать 1 млн вирусных частиц в 1 мл. Также возможно трансплацентарное инфицирование плода [3].

Патогенез. После проникновения вируса в организм животного, которое обычно происходит ороназальным путём, вирус реплицируется в лимфоидной ткани ротовой полости и глотки. Если иммунная система не способна

препятствовать репликации вируса, то репликация FeLV происходит в лимфоцитах и моноцитах. В ходе первой фазы виремии в плазме кошек выявляется свободный антиген FeLV — p27 при помощи ИФА. Далее вирус распространяется к органам-мишеням, таким как тимус, селезёнка, лимфоузлы и слюнные железы. В ходе этого периода животное выделяет вирус во внешнюю среду. Если виремия оканчивается в течение нескольких недель или месяцев, то её называют *транзиентной* (длительность до 16 нед.). У части животных иммунная система способна препятствовать дальнейшему развитию виремии и полностью элиминирует вирус из организма, в дальнейшем такие кошки будут устойчивы к заражению FeLV [7].

Приблизительно через 3 нед. после заражения вирус инфицирует клетки костного мозга, вследствие чего повреждённые гемопоэтические клетки-предшественники продуцируют инфицированные гранулоциты и тромбоциты, которые циркулируют в организме животных. На этой стадии заболевания вирусный антиген выявляется в тромбоцитах и гранулоцитах при помощи метода флуоресцирующих АТ, направленного на обнаружение внутриклеточного антигена. Если инфицированы клетки костного мозга, то животное не способно полностью элиминировать вирус из организма, даже в том случае, когда развитие виремии остановлено, так как провирусная ДНК интегрирована в геном клеток костного мозга. В таком случае говорят о состоянии латентной инфекции. Латентная инфекция может быть выявлена культивированием клеток костного мозга (выделение вируса) или при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР). Под действием ряда факторов латентная инфекция может быть реактивирована, причём со временем эта возможность уменьшается [7].

Явление, при котором состояние виремии сохраняется более 16 нед., именуется персистентной виремией. У таких животных вирус постоянно реплицируется в костном мозге, селезёнке, лимфатических узлах и слюнных железах. Большинство таких животных умирают в течение 3 лет [12].

Клинические признаки. FeLV может быть причиной разнообразных клинических признаков. При развитии персистентной виремии наиболее часто встречаются иммуносупрессия, анемия и лимфомы различных локализаций. Иммуносупрессия может выражаться в виде атрофии тимуса, лимфопении, нейтропении, нарушения функций нейтрофилов, снижения уровня $CD4^+$ и, что более важно, снижения уровня $CD8^+$. Независимо от того, наблюдается развитие чётких клинических признаков или нет, у любого животного с FeLV-виремией будет отмечаться подавление иммунной системы с задержками в развитии первичного и вторичного гуморального ответа. На фоне иммуносупрессии могут развиваться другие инфекционные заболевания с соответствующими клиническими проявлениями. При внутриутробном инфицировании котят возможно нарушение нормального течения беременности в виде рассасывания эмбриона, аборта и смерти эмбриона [10].

Диагностика. На сегодняшний день используется несколько коммерчески доступных ИФА-наборов и иммуностripов, направленных на обнаружение белка сердцевины FeLV p27. Для обнаружения p27-антигена в цитоплазме инфицированных клеток крови может быть использован метод РИФ.

МФА был первым тестом, разработанным для рутинного тестирования на FeLV в популяции кошек. Метод РИФ направлен на обнаружение внутриклеточного антигена p27 в нейтрофилах и тромбоцитах периферической крови. Тест будет положительным только после вовлечения в инфекционный процесс костного мозга (после 3 нед. виремии). Прямой МФА может использоваться для подтверждения других исследований, а также с прогнозирующей целью. Положительный результат РИФ свидетельствует о состоянии персистентной виремии [5].

Большинство тестов FeLV-ПЦР направлены на обнаружение провирусной ДНК-последовательности генома вируса, интегрированной с геномом хозяина. Основное назначение ПЦР — использование её в случае подозрения на наличие латентной инфекции у кошек с лимфомами, при хронических воспалительных процессах десен и синдроме подавления активности костного мозга. При латентной ин-

фекции, когда репликация вируса минимальна или вообще отсутствует, другие тест-системы, такие как ИФА и МФА, которые направлены на обнаружение вирусного антигена, отрицательны [4, 6].

Профилактика. Решение задачи по созданию вакцины против FeLV было сопряжено с рядом трудностей. Механизм защиты против FeLV, и особенно роль клеточного иммунитета, является не до конца изученным. Выработка нейтрализующих АТ к подгруппе А вируса является ключевым моментом, поскольку только эта подгруппа передаётся от одного животного другому в естественных условиях. Вакцинированные кошки, у которых происходит синтез вируснейтрализующих АТ к поверхностному гликопротеину gp70 FeLV подгруппы А, устойчивы к заражению вирулентным штаммом вируса [13].

Только выявление и устранение инфицированных животных позволяет эффективно влиять на распространение заболевания [11].

Первые вакцинные препараты против данного заболевания несли высокий риск анафилаксии. Опытные образцы инактивированных вирусных вакцин были не только неэффективны, но также увеличили тяжесть иммуносупрессии после контрольного заражения. Живые вирусные вакцины способствовали развитию иммунитета, но некоторые привитые котята имели клинические симптомы. Этот факт, а также опасность интеграции вируса в геном хозяина стали основанием того, что большинство исследований по вакцинации сосредоточились на использовании инактивированных и субъединичных вакцин [15].

Первая вакцина против вирусной лейкемии кошек была лицензирована в 1985 г. С того времени эта вакцина подверглась модификациям, кроме того, появилось несколько новых коммерчески доступных препаратов. В Европе лицензирован ряд инактивированных вакцин. К тому же разработана рекомбинантная вакцина, содержащая три гена FeLV, клонированных в вирус оспы канареек [15].

Определение эффективности подобных вакцин — предмет дискуссии. Многие из опубликованных исследований эффективности вакцин проводились исключительно изготовителями, причём часть этих работ велась без одновременного изучения какой-либо другой вакцины. Кроме того, методы контроля антигенности и иммуногенности сильно варьируют в различных исследованиях, что также делает проблематичным их сравнительный анализ [15].

Отдельно стоит вопрос о методе определения иммуногенности вакцин против FeLV. Из-за возрастной резистентности кошек к FeLV при контрольном заражении часто используют искусственное подавление иммунитета (например, глюкокортикоидными препаратами). Некоторых животных подвергали иммуносупрессии до интраназального инфицирования вирулентным штаммом вируса, другие подвергались парентеральному заражению высокими дозами вируса без подавления иммунитета. Сходность подобного контрольного заражения и контакта животного с вирусом в естественных условиях была подвергнута сомнению. В подобных условиях ни одна из имеющих лицензию вакцин не была на 100% эффективной. В других работах применялась иная схема контрольного заражения: животных контрольной и вакцинированной групп размещали вместе с FeLV-инфицированными животными. Этот тип контрольного заражения имеет ряд преимуществ, однако на данный момент единого стандарта проведения контрольного заражения так и не было принято [7, 15].

Литература

1. *Федосов Д.В.* Исследование ретровирусных инфекций кошек // В сб.: Молекулярная диагностика. — 2007. — М., 2007. — С. 111–115.
2. *Dunham S.P., Graham E.* Retroviral infections of small animals // Vet. Clin. North. Amer. Small Anim. Pract. — 2008. — V. 38. — P. 879–901.
3. *Gomes-Keller M.A., Gönczi E., Tandon R. et al.* Detection of feline leukemia virus RNA in saliva from naturally infected cats and correlation of PCR results with those of current diagnostic methods // J. Clin. Microbiol. — 2006. — V. 44. — P. 916–922.
4. *Gomes-Keller M.A., Tandon R., Gönczi E. et al.* Shedding of feline leukemia virus RNA in saliva is a consistent feature in viremic cats // Vet. Microbiol. — 2006. — V. 112. — P. 11–21.
5. *Hardy W.D. Jr., Zuckerman E.E.* Ten-year study comparing enzyme-linked immunosorbent assay with the

immunofluorescent antibody test for detection of feline leukemia virus infection in cats // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 1991. — V. 199. — P. 1365–1373.
6. *Hofmann-Lehmann R., Huder J.B., Gruber S. et al.* Feline leukaemia provirus load during the course of experimental infection and in naturally infected cats // J. Gen. Virol. — 2001. — V. 82. — P. 1589–1596.
7. *Hofmann-Lehmann R., Cattori V., Tandon R. et al.* How molecular methods change our views of FeLV infection and vaccination // Vet. Immunol. Immunopathol. — 2008. — V. 123. — P. 119–123.
8. *Greene C.E.* Infectious diseases of the dog and cat. — V. 4. — 1355 p.
9. *Jarrett W.F.H., Crawford E.M., Martin W.B. et al.* A virus-like particle associated with leukemia (lymphosarcoma) // Nature. — 1964. — V 202. — P. 567–568.
10. *Levy J.K.* FeLV and non-neoplastic FeLV-related disease // In: Textbook of veterinary internal medicine / Eds. S.J. Ettinger, E.C. Feldman. — Saunders, 2000. — P. 424–432.
11. *Lutz H., Addie D., Belák S. et al.* Feline leukaemia. ABCD guidelines on prevention and management // J. Feline Med. Surg. — 2009. — V. 11. — P. 565–574.
12. *Rojko J.L., Hoover E.A., Mathes L.E. et al.* Pathogenesis of experimental feline leukemia virus infection // J. Natl. Cancer Inst. — 1979. — V. 63. — P. 759–768.
13. *Russell P.H., Jarrett O.* The specificity of neutralizing antibodies to feline leukaemia viruses // Int. J. Cancer. — 1978. — V. 21. — P. 768–778.
14. *Sarma P.S., Log T., Skuntz S. et al.* Experimental horizontal transmission of feline leukemia viruses of subgroups A, B and C // J. Natl. Cancer Inst. — 1978. — V. 60. — P. 871–874.
15. *Sparkes A.H.* Feline leukaemia virus and vaccination // J. Feline Med. Surg. — 2003. — V. 5. — P. 97–100.

2.4.1.6.5. Калицивирусная инфекция кошек (см. пар. 1.2.2.5.7)

(*Мухин А.Н., Непоклонова И.В., Раев С.А., Алипер Т.И.*)

Калицивирусная инфекция кошек (калицивироз кошек) — остропротекающее высококонтагиозное вирусное заболевание кошек с преимущественным поражением дыхательных путей и ротовой полости.

Этиология. Калицивирусная инфекция кошек вызывается калицивирусом кошек (FCV — feline calicivirus), входящим в род *Vesivirus* сем. *Caliciviridae*. FCV генетически и антигенно отличается от калицивируса собак [13]. Кроме того, от собак с диареей выделяли калицивирус, схожий с FCV, однако роль калицивируса кошек в инфекционной патологии у собак неизвестна [4, 7, 12].

От кошек выделена масса штаммов калицивируса, незначительно отличающихся антигенными свойствами и представляющих один серотип. Генетически все штаммы FCV собраны в одну геногруппу, состоящую из кластеров вирусов с небольшими отличиями в геноме [5, 6, 14, 20], исключая два, возможно, новых генотипа калицивируса кошек, выявленных в Японии [24]. Однако между отдельными изолятами может наблюдаться значительная вариабельность в гене капсидного белка вириона, отвечающего за иммуногенность [2, 5, 6, 9, 11, 23]. Генетические отличия ведут к эпидемическим различиям между штаммами, особенно в патогенности и тропизме [19, 21, 22, 26]. Установлено, что штаммы, вызывающие у кошек хронический стоматит, имеют отличия в гене капсидного белка вириона [3, 18]. Большинство штаммов калицивируса кошек обладают иммуногенностью и дают перекрёстную защиту, однако у кошек, инфицированных разными штаммами, могут быть различия в клинических проявлениях и тяжести течения болезни.

Вирус относительно устойчив во внешней среде, может сохраняться несколько дней на контаминированных предметах при комнатной температуре и несколько недель при 4 °С, восприимчив ко многим дезинфицирующим средствам.

Эпизоотология. В естественных условиях FCV поражает домашних кошек и всех представителей семейства кошачьих (*Felidae*). К вирусу чувствительны животные всех пород и возрастов, но наибольшую опасность вирус представляет для котят. Среди котят смертность от калицивирусной инфекции может достигать 30%. Вирусоносительство повсеместно распространено в кошачьей популяции. Около 10% домашних кошек и 25–75% кошек, выходящих из дома, и бродячих животных позитивны по FCV [1, 8, 16, 20]. Вирус персистирует в миндалинах или тканях глотки. Точный механизм персистенции неизвестен, предполагается, что он включает в себя антигенные изменения кап-

сидного белка вируса под давлением иммунной системы животного [2, 11, 23].

В замкнутых кошачьих популяциях (питомники, приюты и т.п.) обычно циркулирует один-два штамма FCV. Наблюдения за такими популяциями показывают, что только около 10% животных имеют персистентную инфекцию и способствуют циклическому реинфицированию остальных кошек группы.

Больные кошки и кошки-вирусоносители могут выделять возбудителя с истечениями из ротовой и носовой полостей, со слёзными секретами, с фекалиями и мочой в течение нескольких месяцев. Заражение происходит алиментарным путём, при непосредственном контакте, аэрогенным путём, через одежду и предметы ухода.

Патогенез. В естественных условиях кошки заражаются оральным, назальным путём или через конъюнктиву. Размножается вирус в тканях верхних дыхательных путей, ротовой полости в зависимости от тропизма штамма калицивируса. Некоторые штаммы размножаются в лёгких, другие — в клетках синовиальной оболочки суставов. Вирус может быть обнаружен в висцеральных тканях и фекалиях, иногда в моче. Язвы нёба и языка — характерная особенность калицивирусной инфекции [20]. Они начинаются как пузырьки, которые впоследствии разрываются, а на их месте развивается некроз нижележащей эпителиальной ткани. В течение 2 нед. слизистая оболочка в местах эрозий регенерирует.

Патологические изменения в лёгких выражены в виде альвеолита, который ведёт к появлению зон острого экссудативного воспаления, а затем к развитию пролиферативного интерстициального воспаления лёгких. Поражения лёгких возникают только при инфицировании крайне патогенными штаммами FCV и при экспериментальном аэрозольном заражении.

Активное размножение калицивируса происходит в миндалинах, которые под его действием подвергаются дистрофии и некрозу.

Возможно возникновение системной калицивирусной инфекции с поражением кожи, лёгких, печени, селезёнки, поджелудочной железы и др.

Калицивирусная инфекция может осложняться другой вирусной, бактериальной или микоплазменной инфекцией.

Клинические признаки. Штаммы FCV обладают разным тропизмом и вирулентностью, однако большинство штаммов вызывают симптомы средней степени тяжести, включая гипотермию, изъязвление носовой и ротовой полости и конъюнктивит. Некоторые штаммы не патогенны и не вызывают клинические признаки болезни, другие ассоциируются с тяжёлой формой болезни и разнообразными клиническими признаками.

В США и Европе от кошек выделяли штаммы FCV, вызывающие тяжёлую системную инфекцию, характеризующуюся высокой смертностью [10, 15, 25]. У кошек отмечали высокую температуру и хромоту, вызванную поражением суставов. Хромота сопровождалась респираторными признаками или появлялась без поражения респираторного тракта. Как правило, выздоровление наступало через 24–48 ч после начала заболевания, однако хромота при этом могла оставаться на длительный период времени.

Некоторые штаммы вызывают у кошек хронический гингивит и стоматит [27].

Патологоанатомические изменения. При вскрытии павших кошек отмечают поражения на слизистой оболочке ротовой полости и языка, нередко в грудной полости регистрируют интерстициальную пневмонию. Наиболее часто бывают поражены краниовентральные участки передних и средних долей лёгких. Воспалённая лёгочная ткань уплотнена, окрашена в ярко-красный цвет.

Гистологические исследования показывают некроз клеток слизистой оболочки, а при глубоком поражении респираторного тракта — некроз альвеолярной перегородки с инфильтрацией лейкоцитами.

Диагностика. В связи с тем что клинические признаки калицивирусной инфекции кошек схожи с признаками других вирусных и бактериальных заболеваний, например герпесвирусной инфекции, бордетеллиоза и хламидиоза, для постановки диагноза нужны лабораторные исследования.

Лабораторная диагностики калицивироза основана на выявлении FCV методом ИФА или его генетического материала методом ПЦР в мазках, взятых из носовой и ротовой полостей, глотки, из глаз [19, 21].

Калицивирус кошек хорошо размножается в культурах клеток, поэтому метод изоляции вируса в культуре клеток с последующей его идентификацией также может применяться.

Профилактика. Многолетняя практика вакцинации позволяет успешно контролировать калицивирусную инфекцию кошек.

Для специфической профилактики калицивироза применяют инактивированные и живые аттенуированные вакцины из штаммов FCV, как правило, входящие в состав поливалентных препаратов против инфекционных болезней кошек.

Вакцинация не даёт полной защиты от инфицирования калицивирусом. У вакцинированных кошек наблюдаются ограниченная репликация и выделение вируса во внешнюю среду после заражения вирулентными штаммами FCV.

Лучшую защиту дают живые аттенуированные вакцины, предназначенные для интраназального применения, но они редко применяются в ветеринарной практике [19].

Учитывая их серологическое родство, для изготовления вакцин используют различные штаммы калицивируса кошек. Однако в настоящее время в состав вакцин стали включать два или три различных штамма FCV, что, по мнению некоторых исследователей, позволяет обеспечить более полную защиту от всего разнообразия циркулирующих в природе штаммов калицивируса [17].

Котят вакцинируют с двухмесячного возраста двукратно с интервалом 3–4 нед., с ежегодной ревакцинацией.

Литература

1. *Coyne K.P., Dawson S., Radford A.D. et al.* Long-term analysis of feline calicivirus prevalence and viral shedding patterns in naturally infected colonies of domestic cats // Vet. Microbiol. — 2006. — V. 118. — P. 12–25.
2. *Coyne K.P., Gaskell R.M., Dawson S. et al.* Evolutionary mechanisms of persistence and diversification of a calicivirus within endemically infected natural host populations // J. Virol. — 2007. — V. 81. — P. 1961–1971.
3. *Dawson S., McArdle F., Bennett M. et al.* Typing of feline calicivirus isolates from different clinical groups by virus neutralisation tests // Vet. Rec. — 1993. — V. 133. — P. 13–17.
4. *Di Martino B., Di Rocco C., Ceci C. et al.* Characterization of a strain of feline calicivirus isolated from a dog faecal sample // Vet. Microbiol. — 2009. — V. 139. — P. 52–57.
5. *Geissler K., Schneider K., Platzer G. et al.* Genetic and antigenic heterogeneity among feline calicivirus isolates from distinct disease manifestations // Virus Res. — 1997. — V. 48. — P. 193–206.
6. *Glenn M., Radford A.D., Turner P.C. et al.* Nucleotide sequence of UK and Australian isolates of feline calicivirus (FCV) and phylogenetic analysis of FCVs // Vet. Microbiol. — 1999. — V. 67. — P. 175–193.
7. *Hashimoto M., Roerink F., Tohya Y. et al.* Genetic analysis of the RNA polymerase gene of caliciviruses from dogs and cats // J. Vet. Med. Sci. — 1999. — V. 61. — P. 603–608.
8. *Helps C.R., Lait P., Damhuis A. et al.* Factors associated with upper respiratory tract disease caused by feline herpesvirus, feline calicivirus, Chlamydophila felis and Bordetella bronchiseptica in cats: experience from 218 European catteries // Vet. Rec. — 2005. — V. 156. — P. 669–673.
9. *Horimoto T., Takeda Y., Iwatsuki-Horimoto K. et al.* Capsid protein gene variation among feline calicivirus isolates // Virus Genes. — 2001. — V. 23. — P. 171–174.
10. *Hurley K.F., Pesavento P. A., Pedersen N.C. et al.* An outbreak of virulent systemic feline calicivirus disease // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 2004. — V. 224. — P. 241–249.
11. *Kreutz L.C., Johnson R.P., Seal B.S.* Phenotypic and genotypic variation of feline calicivirus during persistent infection of cats // Vet. Microbiol. — 1998. — V. 59. — P. 229–236.
12. *Martella V., Pratelli A., Gentile M. et al.* Analysis of the capsid protein gene of a feline-like calicivirus isolated from a dog // Vet. Microbiol. — 2002. — V. 85. — P. 315–322.
13. *Matsuura Y., Tohya Y., Nakamura K. et al.* Complete nucleotide sequence, genome organization and phylogenic analysis of the canine calicivirus // Virus Genes. — 2002. — V. 25. — P. 67–73.
14. *Ossiboff R.J., Sheh A., Shotton J. et al.* Feline caliciviruses (FCVs) isolated from cats with virulent systemic disease possess in vitro phenotypes distinct from those of other FCV isolates // J. Gen. Virol. — 2007. — V. 88. — P. 506–517.
15. *Pedersen N.C., Elliott J.B., Glasgow A. et al.* An isolated epizootic of hemorrhagic-like fever in cats caused by a

novel and highly virulent strain of feline calicivirus // Vet. Microbiol. — 2000. — V. 73. — P. 281–300.
16. *Porter C.J., Radford A.D., Gaskell RM. et al.* Comparison of the ability of feline calicivirus (FCV) vaccines to neutralise a panel of current UK FCV isolates // J. Feline Med. Surg. — 2008. — V. 10. — P. 32–40.
17. *Poulet H., Brunet S., Leroy V. et al.* Immunisation with a combination of two complementary feline calicivirus strains induces a broad cross-protection against heterologous challenges // Vet. Microbiol. — 2005. — V. 106. — P. 17–31.
18. *Poulet H., Brunet S., Soulier M. et al.* Comparison between acute oral/respiratory and chronic stomatitis/gingivitis isolates of feline calicivirus: pathogenicity, antigenic profile and cross-neutralisation studies // Arch. Virol. — 2000. — V. 145. — P. 243–261.
19. *Radford A.D., Bennett M., McArdle F. et al.* The use of sequence analysis of a feline calicivirus (FCV) hypervariable region in the epidemiological investigation of FCV related disease and vaccine failures // Vaccine. — 1997. — V. 15. — P. 1451–1458.
20. *Radford A.D., Coyne K.P., Dawson S. et al.* Feline calicivirus // Vet. Res. — 2007. — V. 38. — P. 319–335.
21. *Radford A.D., Dawson S., Wharmby C. et al.* Comparison of serological and sequence-based methods for typing feline calicivirus isolates from vaccine failures // Vet. Rec. — 2000. — V. 146. — P. 117–123.
22. *Radford A.D., Sommerville L., Ryvar R. et al.* Endemic infection of a cat colony with a feline calicivirus closely related to an isolate used in live attenuated vaccines // Vaccine. — 2001. — V. 19. — P. 4358–4362.
23. *Radford A.D., Turner P.C., Bennett M. et al.* Quasispecies evolution of a hypervariable region of the feline calicivirus capsid gene in cell culture and in persistently infected cats // J. Gen. Virol. — 1998. — V. 79. — P. 1–10.
24. *Sato Y., Ohe K., Murakami M. et al.* Phylogenetic analysis of field isolates of feline calicivirus (FCV) in Japan by sequencing part of its capsid gene // Vet. Res. Commun. — 2002. — V. 26. — P. 205–219.
25. *Schorr-Evans E.M., Poland A., Pedersen N.C.* An epizootic of highly virulent feline calicivirus disease in a hospital setting in New England // J. Feline Med. Surg. — 2003. — V. 5. — P. 217–226.
26. *Sykes J.E., Studdert V.P., Browning G.F.* Detection and strain differentiation of feline calicivirus in conjunctival swabs by RT-PCR of the hypervariable region of the capsid protein gene // Arch. Virol. — 1998. — V. 143. — P. 1321–1334.
27. *Waters L., Hopper C.D., Gruffydd-Jones T.J. et al.* Chronic gingivitis in a colony of cats infected with feline immunodeficiency virus and feline calicivirus // Vet. Rec. — 1993. — V. 132. — P. 340–342.

2.4.1.6.6. Грипп кошачьих (*Carnivora: Felidae*) (см. пар. 1.2.2.5.9)

(*Щелканов М.Ю., Львов Д.К., Алипер Т.И.*)

Циркуляция вирусов гриппа А среди кошек (*Felis catus*) была впервые установлена в 1942 г. Дзюндзи Накамурой (Nakamura) и Такеши Ивасой (Iwasa) [6]. В научной литературе тиражируется не вполне корректная информация о том, что в этой работе [6] проводилось заражение кошек в экспериментальных условиях. Последний пример такого рода содержится в 5-м издании респектабельного Field's Virology (2007), где указывается, что «в экспериментальных условиях кошки могут быть инфицированы ... вирусами субтипа H7N7 [следует ссылка[150] на [6]]» [12, С. 1712].

В 1942 г. Дз. Накамура и Т. Иваса работали в Японском национальном институте здоровья животных (точнее, в его филиале, расположенном в южнокорейском городе Фусан (ныне город Пусан)) над изучением КЧП. При лаборатории имелся отдельно стоящий сарай, который использовался как склад зерна для кормления подопытных кур. Этот зерновой склад охраняла от диких крыс домашняя кошка, которая, следовательно, находилась в самой естественной для домашней кошки обстановке, повсеместно встречающейся в сельской местности. В один из дней Дз. Накамура и Т. Иваса заметили у кошки признаки заболевания нервной системы. Будучи людьми наблюдательными, они стали следить за развитием заболевания и на 3-й день после начала проявления клинических симптомов зарегистрировали гибель несчастного животного. Вскрытие показало отсутствие явных повреждений тканей ЦНС и костного мозга. Гистологическое исследование, выполненное К. Фукушо, выявило наличие у погибшей кошки менингоэнцефалита. Бактериологические исследования не привели к положительным результатам. Тогда Дз. Накамура

[150] В работе [12] при ссылке на работу [6] в списке литературы приводится, во-первых, неверное название журнала (J. Vet. Med. Sci. вместо Japan J. Vet. Sci.), во-вторых, не указывается том журнала, что косвенно подтверждает предположение о том, что авторы [12] опирались на кросс-ссылку.

и Т. Иваса предположили, что кошка заразилась от содержавшихся в лаборатории кур, инфицированных вирусом КЧП. В целях подтверждения этой гипотезы исследователи использовали свежий гомогенат печени и селезёнки погибшей кошки для заражения мышей (интрацеребрально), кур (внутримышечно), РКЭ (под хорион-аллантоисную мембрану) с отрицательным результатом. Гомогенат мозга погибшей кошки был использован для заражения 2 кроликов, 2 морских свинок, 5 мышей и 4 кур (интрацеребрально), 4 кур (внутримышечно) и 5 РКЭ (под хорион-аллантоисную мембрану) с последующей гибелью 1 мыши, 1 внутримышечно инфицированной курицы и 2 РКЭ. При этом анти-КЧП-сыворотка нейтрализовала изолированный вирус A/cat/Fusan/1/1942 (т.н. штамм Чиба). Во второй серии экспериментов Дз. Накамура и Т. Иваса провели заражение *per os* 4 кошек штаммом Чиба, и все кошки погибли через 7–13 сут в результате поражения ЦНС. В третьей серии экспериментов для перорального заражения кошек использовались штаммы Доерр и Фукуда, перевивавшиеся на курах. Штамм Доерр проявлял 100% летальное заболевание кошек, а штамм Фукуда вызывал 50% летальность ($^1/_2$), причём клинические симптомы у погибшего животного проявились через 24 сут, но заболевание протекало фульминантно (гибель наступила в течение 1-х суток).

Несмотря на то что в 1942 г. вирус КЧП ещё не был идентифицирован как вирус гриппа А и Дз. Накамура с Т. Ивасой не привели прямых подтверждений того, что работали именно с вирусом гриппа А, ретроспективно было установлено, что они использовали вирус гриппа А (H7N7) [12].

В 1970 г. C.K. Paniker и C.M. Nair описали успешное экспериментальное заражение взрослых кошек и 8-недельных котят интраназально (по 200 мкл аллантоисной жидкости с титром в РГА 1:20–1:80) штаммом A/Hong Kong/1/1968. Было показано контактное заражение капельно-воздушным путём как от кошки к кошке, так и от людей, больных гриппом А, кошкам [7].

Во время эпизоотии высокопатогенного гриппа А (H5N1) среди диких и домашних птиц, начавшейся осенью 2003 г. на территории Юго-Восточной Азии, в связи с появлением большого количества мяса птицы, подлежащего уничтожению, некоторые владельцы животных использовали мясо заражённых птиц для кормления своих питомцев. Кроме того, значительно интенсифицировались межпопуляционные контакты заражённых птиц с млекопитающими различных видов, в частности с кошками. Первым сообщением о заражении представителей семейства кошачьих (*Felidae*) — тигров была малоизвестная статья на китайском языке [13]. В 2004 г. J. Keawcharoen и соавт. привели описание эпизоотической вспышки среди тигров (*Panthera tigris*) и леопардов (*P. pardus*) в зоопарке города Суфанбури (Таиланд): 2 тигра и 2 леопарда заболели гриппом в середине декабря 2003 г. после скармливания им тушек птиц, доставленных с ближайшей бойни; представители семейства кошачьих болели с высокой температурой, признаками поражения респираторного тракта, серозно-водянистыми назальными выделениями и погибли неожиданно быстро [3]. В октябре 2004 г. аналогичная эпизоотическая вспышка имела место в тигрином питомнике в местечке Срирача в окрестностях города Чонбури (Таиланд) [10]. Первоначально в этом питомнике заболели 16 тигров. Через 3 дня 5 из них погибли. В последующие дни — несмотря на прекращение кормления тигров куриным мясом — наблюдалось увеличение числа больных животных с инкубационным периодом 3 сут, что позволило сделать вывод о распространении вируса в популяции тигров на территории одного из отделений питомника. На вскрытии в трахее наблюдали серозно-кровянистый экссудат, потерю эпителия в альвеолах и бронхиолах. Обнаружены многоочаговые гемморагии в лёгких, миокарде, тимусе, желудке, кишечнике, печени и лимфатических узлах [9, 10]. С помощью ОТ-ПЦР вирус гриппа А (H5N1) выявлен в бронхиолярном эпителии, тканях печени и мозга. Штаммы изолировались из назальных смывов, что указывало на то, что воздушно-капельный путь передачи вируса наиболее вероятен. Смертность среди тигров составила 19,0% (28/147). Высоковирулентный вариант вируса гриппа А (H5N1) был обнаружен у всех заболевших тигров, а также в партии

куриных тушек, предназначенных для кормления животных [1, 10]. Позднее вирус гриппа А (H5N1) был многократно изолирован и от домашних кошек [2, 5, 8, 14].

В феврале 2006 г. штамм высоковирулентного вируса гриппа A/cat/Germany/R606/2006 (H5N1) был изолирован от погибшей домашней кошки в месте массовой гибели лебедей-кликунов (*Cygnus cygnus* Linnaeus, 1758) на о. Рюгель (Германия) в Балтийском море [11]. Штамм от лебедей-кликунов (A/Cygnus cygnus/Germany/R65/2006) оказался идентичен штамму от кошки, что подтвердило предположение об алиментарном пути её заражения [4]. В марте 2006 г. вирус гриппа А (H5N1) был обнаружен в мёртвой кошке на территории Республики Дагестан и по своим генетическим характеристикам совпадал с вариантами вируса, обнаруженными там среди больных и погибших домашних и диких птиц. Клинически заболевание проявлялось лихорадкой, удушьем, депрессией, конвульсиями. Смерть наступала через 3 сут после начала заболевания. На вскрытии обнаружены тяжёлая пневмония, отёк лёгких, патология ЦНС, кишечника, печени, почек [8, 11].

Литература

1. *Amonsin A., Payungporn S., Theamboonlers A. et al.* Genetic characterization of H5N1 influenza A viruses isolated from zoo tigers in Thailand // Virology. — 2006. — V. 344. — № 2. — P. 480–491.
2. *Amonsin A., Songserm T., Chutinimitkul S. et al.* Genetic analysis of influenza A virus (H5N1) derived from domestic cat and dog in Thailand // Arch. Virol. — 2007. — V. 152. — № 10. — P. 1925–1933.
3. *Keawcharoen J., Oraveerakul K., Kuiken T. et al.* Avian influenza H5N1 in tigers and leopards // Emerg. Infect. Dis. — 2004. — V. 10. — № 12. — P. 2189–1291.
4. *Klopfleisch R., Wolf P.U., Uhl W. et al.* Distribution of lesions and antigen of highly pathogenic avian influenza virus A/Swan/Germany/R65/06 (H5N1) in domestic cats after presumptive infection by wild birds // Vet Pathol. — 2007. — V. 44. — № 3. — P. 261–268.
5. *Kuiken T., Rimmelzwaan G., Van Amerongen G. et al.* Avian H5N1 influenza in cats // Science. — 2004. — V. 306. — P. 241.
6. *Nakamura J., Iwasa T.* On the fowl-pest infection in cat // Jpn. J. Vet. Sci. — 1942. — V. 4. — P. 511–523.
7. *Paniker C.K., Nair C.M.* Infection with A2 Hong Kong influenza virus in domestic cats // Bull. WHO. — 1970. — V. 43. — № 6. — P. 859–862.
8. *Songserm T., Amonsin A., Jam-on R. et al.* Avian influenza H5N1 in naturally infected domestic cat // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 4. — P. 681–683.
9. *Swayne D.E., Pantin-Jackwood M.* Pathology of avian influenza virus infections in birds and mammals // In: Avian influenza / Ed. D.E. Swayne. — Oxford: Blackwell Publ., 2008. — P. 87–122.
10. *Thanawongnuwech R., Amonsin A., Tantilertcharoen R. et al.* Probable tiger-to-tiger transmission of avian influenza H5N1 // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — V. 11. — P. 699–701.
11. *Weber S., Harder T., Starick E. et al.* Molecular analysis of highly pathogenic avian influenza virus of subtype H5N1 isolated from wild birds and mammals in northern Germany // J. Gen. Virol. — 2007. — V. 88. — Pt. 2. — P. 554–558.
12. *Wright P.F., Neumann G., Kawaoka Y.* Orthomyxoviruses // In: Fields Virology. — 5th ed. — Philadelphia; Baltimore; New York; London; Buenos Aires; Hong Kong; Sydney; Tokyo: Walter Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2007. — V. 2. — Ch. 48. — P. 1691–1740.
13. *Xian-zhu X., Yu-Wei G., Rong-liang H.* The first finding of tiger influenza by virus isolation and specific gene amplification // Chin. J. Vet. Sci. — 2003. — V. 23. — № 2. — P. 107–110.
14. *Yingst S.L., Saad M.D., Felt S.A.* Qinghai-like H5N1 from domestic cats, northern Iraq // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — № 8. — P. 1295–1297.

2.4.1.7. Вирусные инфекции кроликов (*Власова Н.Н., Верховский О.А., Блинова Л.С., Алипер Т.И., Львов Д.К.*)

Для развитого кролиководства постоянной угрозой являются вирусные болезни кроликов, распространённые повсеместно и имеющие природно-очаговое происхождение в большинстве стран мира (табл. 2.4.9). Вирусные болезни кроликов в большинстве случаев имеют механических переносчиков, таких как комары, блохи и т.п.; кроме того, течение болезни, как правило, осложняется вторичными бактериальными инфекциями. Наиболее распространённые и опасные вирусные болезни, такие как ящур, геморрагическая болезнь кроликов, миксоматоз

Таблица 2.4.9

Основные вирусные болезни кроликов

Болезнь	Возбудитель			Заболевание животных		Основные симптомы
	семейство	род	вирус	домашних	диких	
Ящур	*Picornaviridae*	*Aphtovirus*	FMDV	Кролики	Все виды животных	Формирование везикул (афт) на языке, слизистой ротовой полости, дистальной части конечностей. Лихорадка, угнетение, потеря массы тела
Спонтанный энцефаломиелит	*Picornaviridae*	*Enterovirus*	?	Кролики	Зайцы	Поражения головного и спинного мозга. Менингоэнцефалит, энцефаломиелит, т.н. «кривоголовость». Параличи конечностей
Везикулярная болезнь	*Caliciviridae*	*Calicivirus*	RCV	Кролики	Зайцы	Везикулёзный стоматит, мокрая мордочка, воспаление слизистой оболочки рта, преимущественно языка, и слюнотечение
Геморрагическая болезнь	*Caliciviridae*	*Lagovirus*	RHDV	Кролики	Зайцы	Лихорадка, кровянистые пенистые выделения носовой полости, тяжёлая дыхательная недостаточность, предсмертные судороги
Миксоматоз	*Poxviridae*	*Leporipoxvirus*	MV	Кролики	Зайцы	Двусторонний блефароконъюнктивит. Гнойные истечения из глаз. Опухоли размером 3–4 см. Отёчность в области наружных половых органов и заднепроходного отверстия. Угнетение, сонливость и отказ от корма, одышка, хриплое дыхание, синюшность слизистых оболочек, повышение температуры тела
Фиброматоз	*Poxviridae*	*Leporipoxvirus*	SFV	Кролики	Зайцы	Яйцевидная, плотная, отграниченная опухоль (4–6 см) с сильным разрастанием соединительной ткани
Оспа	*Poxviridae*	*Orthopoxvirus*	RPV	Кролики	Зайцы	На коже папулы, переходящие в пустулы, затем — корочки. Повышение температуры. Ринит. Орхит. Увеличение лимфатических узлов. Общее тяжёлое состояние
Инфекционный папилломатоз	*Papovaviridae*	*Papillomavirus*	RPV	Кролики	Зайцы	Папилломы развиваются на животе, шее, плечах и внутренней стороне подушечек пальцев. В клетках кожи — большое количество меланина. Общее состояние больных кроликов не нарушается
Торовирусная инфекция	*Coronaviridae*	*Torovirus*	RTV	Кролики	Зайцы	Лихорадка, ринит, бронхопневмония, диарея, вялость и отсутствие аппетита. Редко неврологические симптомы
Гепатит	*Hepeviridae*	*Hepevirus*	HEV3	Свиньи, собаки, овцы, кролики	Олени, кабаны, мангусты, кролики	Гепатит

кроликов, оспа кроликов, внесены в перечень болезней, методы диагностики и профилактики которых регламентируются стандартами OIE. Стандарты OIE постоянно обновляются по мере совершенствования методов и изменения эпидемиологической ситуации в мире. Другие болезни, такие как торовирусная инфекция или везикулярная болезнь кроликов, не представ-

ляют серьёзной экономической проблемы для кролиководства.

Большинство вирусных болезней кроликов имеют чёткую дифференциацию по клиническим признакам. Однако скрытое или хроническое течение этих болезней может носить стёртый характер и изменяться ввиду мультифакторного происхождения, что включает в себя осложнение вторичной бактериальной инфекцией, а также влияние факторов внешней среды, в частности солнечного удара, перегрева или стресса.

Серологические и вирусологические исследования подтверждают широкое распространение вирусов геморрагической болезни кроликов (ВГБК) и миксоматоза кроликов, несмотря на проводимые профилактические мероприятия. В настоящее время в практике используют против ВГБК инактивированную тканевую вакцину, а против миксоматоза кроликов — живую аттенуированную вакцину. Вакцинация проводится ежегодно, поэтому в тех хозяйствах, где профилактические мероприятия проводятся регулярно, возникновение геморрагической болезни кроликов и миксоматоза маловероятно.

По основным клиническим признакам все болезни кроликов могут быть разделены на кожные или генерализованные инфекции. Для точной постановки диагноза следует чётко определить возможности применяемого метода исследований, ареал распространения вируса, наличие климатических условий, поскольку большинство болезней кроликов имеют сезонный характер.

При диагностике вирусных болезней кроликов необходимо учитывать клинические проявления, серологическую картину, возможность бессимптомной персистентной инфекции, а также возможное использование живых вакцин. Как правило, для постановки диагноза необходимо проведение лабораторных исследований для подтверждения диагноза и определения этиологической роли того или иного возбудителя в развитии болезни. Современные методы исследований — ПЦР и ИФА с использованием МАТ — позволяют в течение 4–6 ч чётко идентифицировать возбудитель.

С помощью дифференциальной диагностики можно отличить вирусные болезни кроликов от бактериальных: пастереллёза, сальмонеллёза, колибактериоза, эймериоза (кокцидиоза), стафилококкоза, а также грибковых (стригущего лишая и парши) и паразитарных (чесотки).

Такие болезни кроликов, как торовирусная инфекция и спонтанный энцефаломиелит, на территории Российской Федерации не регистрируются, поэтому необходима разработка мер по предотвращению заноса данных возбудителей на территорию страны. Установлена роль кроликов в качестве одного из резервуаров вируса в Китае и США [1]

Литература

1. *Liu P., Bu Q.-N., Wang L. et al.* Transmission of hepatitis E virus from rabbits to Cynomolgus macaques // Emerg. Infect. Dis. — 2013. — V. 19. — № 4. — P. 559–565.

2.4.1.7.1. Миксоматоз кроликов (см. пар. 1.2.1.3.10) (*Власова Н.Н., Верховский О.А., Алипер Т.И.*)

Миксоматоз кроликов (*Myxomatosis cuniculorum*) — остропротекающая высококонтагиозная болезнь домашних и диких кроликов, характеризующаяся серозно-гнойным конъюнктивитом, воспалением слизистых оболочек, образованием узелков на коже и появлением в терминальной стадии студенистых отёков в области головы, ануса, половых органов. Смертность может достигать 100% [12].

Миксоматоз кроликов на американском континенте впервые был зарегистрирован в Уругвае в 1896 г., но только лишь в 1909 г. Санарелли и Спелндоре впервые описали его. Болезнь оказалась широко распространена в Южной Америке среди диких пушистохвостых кроликов. Вирус миксоматоза был выделен Шоупом в 1932 г.

В начале XX столетия его завезли из Южной Америки в страны Европы, в которых до сих пор выявляются стационарные очаги миксоматоза среди диких кроликов (Франция, Англия, Нидерланды). Вирус, занесённый в популяцию животных, не встречавшихся ранее с этой болезнью, проявил себя максимально

патогенным — вызывал гибель до 100% поголовья животных [7].

В Австралию эту инфекцию завезли специально для искусственного снижения численности популяции диких кроликов [10]. Уже в 1954 г. в Европе возникла панзоотия данной болезни. Скорость распространения миксоматоза достигала 450 км в год. Он проник в Великобританию, Бельгию, Голландию, Данию, Италию, Австрию, ФРГ. В 1955 г. болезнь достигла Германии, Чехословакии, Австрии, Польши. К середине 1956 г. распространение инфекции стало уменьшаться, а исследователи начали выделять естественно ослабленные штаммы вируса [11, 25]. В 1961 г. миксоматоз появился в Скандинавии.

Спустя 13 лет в странах Европы возникла новая волна эпизоотий миксоматоза: в 1973–1974 гг. его отмечают в Югославии, в 1974 и 1977 гг. — во Франции. С 1989 г. зафиксировано появление инфекции на территории бывшего СССР. Неблагополучными по данной болезни остаются Южная Америка и Европа, где её регистрируют в 5 и 17 государствах соответственно [14].

За последние 50 лет лишь 40% ранее неблагополучных по данному заболеванию государств смогли полностью искоренить данное заболевание на своих территориях. В числе методов борьбы с данной болезнью наиболее эффективными считаются специфическая профилактика, основанная на использовании живых вакцин [1], и контроль за передвижением кроликов и некоторых продуктов [2].

Этиология. Возбудитель — ДНК-содержащий вирус из рода *Leporipoxvirus* сем. *Poxviridae*, обладает антигенным родством с вирусами фибромы кролика, зайцев и белок, входящими в состав этого же рода [3].

В иммунологическом и антигенном отношении вирус миксомы имеет родство с возбудителем фибромы Шоупа. Переболевшие фиброматозом кролики при заражении вирусом миксомы или не заболевают, или переболевают в лёгкой форме. По вирулентности штаммы возбудителя значительно варьируют.

Особый интерес представляют вирусы рода *Leporipoxvirus*, которые являются межвидовыми гибридами вируса миксомы и вируса фибромы Шоупа. В результате рекомбинации их геномов появился туморогенный вирус, названный вирусом злокачественной фибромы кроликов (malignant fibroma rabbit virus) [6, 29].

Вирус миксомы размножается на хорионаллантоисной мембране РКЭ с образованием некротических очагов и в культурах клеток, приготовленных из тканей кроликов и РКЭ.

Устойчивость вируса. Вирус чувствителен к эфиру, формалину, щелочам. Вирус сохраняется в трупах 7 сут; в земле зимой — до 10 нед.; в шкурах, высушенных при температуре 15–20 °С, — до 10 мес., высушенных при 70 °С — до 1,5 ч; в замороженном состоянии и в 5% растворе глицерина — более 2 лет. Прогревание до 55 °С убивает его через 25 мин.

Эпизоотологические данные. При миксоматозе выражена сезонность, она связана с лётом комаров и активностью других членистоногих. Чаще болезнь возникает в тёплое время года. К концу лета–началу осени заболеваемость достигает пика, а затем к концу осени наступает резкий её спад до полного исчезновения к концу года. Возможны вспышки зимой, которые обычно связаны с повышением температуры окружающей среды, активизацией насекомых, пробуждением их от зимней спячки. Вирус передаётся от одного кролика другому через переносчиков и при контакте, но главную роль в его распространении играют разные виды комаров.

К механическим переносчикам также относятся звери и птицы, поедающие заражённых убитых и мёртвых кроликов. Болезнь может передаваться через контаминированные вирусом предметы ухода за животными, корм, воду, а также со шкурками кроликов, заражённых эктопаразитами [13].

В дикой природе существуют два основных резервуара вируса. Первый — живые переносчики: комары, кроличьи блохи, вши, клещи, в которых вирус не размножается, однако в организме комаров он может сохраняться до 7 мес., а у блох — до 4 мес. Вторым резервуаром являются сами кролики — это переболевшие животные или маловосприимчивые вирусоносители [15].

К экспериментальному заражению восприимчивы также собаки и мышата. Некоторые исследователи допускают возникновение конъюнктивита у человека после контакта с больными кроликами.

В эпизоотологии миксоматоза важны эволюционные изменения вируса, хозяина и самой болезни. Заключаются они в ослаблении вирулентности эпизоотического вируса, появлении аттенуированных вариантов и замещении ими исходных высоковирулентных штаммов, а также в селекции и отборе генетически устойчивых к миксоматозу кроликов.

Клинические признаки. Как правило, клинические признаки болезни характерны и ярко выражены. Инкубационный период при миксоматозе длится 2–20 сут. По характеру поражений болезнь может протекать в двух формах: классической, характеризующейся появлением студенистых отёков на теле и голове, и нодулярной (узелковой), при которой на теле возникают ограниченные опухоли [2, 3]. При обеих формах болезни первыми признаками являются покраснения в виде пятен или маленьких бугорков на коже, в основном в области век и на ушных раковинах. У выживших кроликов развивается активный иммунитет. Молодняк, родившийся от матерей-реконвалесцентов, до 5-недельного возраста устойчив к инфекции благодаря материнским (колостральным) АТ [7, 24].

По скорости протекания различают сверхострую, острую, подострую и хроническую формы. Сверхострое и острое течение быстро охватывает до 95–100% поголовья кроликов. При сверхостром течении наблюдается бессимптомная гибель кроликов на 2–3-е сутки после заражения. При остром течении наблюдаются гнойно-серозный конъюнктивит, выделение из глаз серозно-гнойного экссудата, слипание век; через несколько суток появляются припухлости в области головы, синуса, наружных половых органов; кожа в этих местах собирается в складки, уши свисают; отечная голова напоминает голову льва; дыхание затруднено (пневмония), животные худеют; сопят (ринит); у самцов признаки орхита. Смерть наступает через 5–6 сут у молодняка и через 10–14 сут у взрослых [21]. При подостром течении наблюдают псевдоопухолевые изменения; гибель наступает через 3–4 нед. При хроническом течении (атипичная форма): узелковые образования в коже ушей, головы, век, воспаление тестикул у самцов. Выздоровление наступает через 3–4 нед. К концу эпизоотии инкубационный период удлиняется, а на коже кроликов обнаруживают лишь отдельные миксомные узлы, которые затем сморщиваются и покрываются корками.

Респираторная форма болезни появляется на крупных фермах, защищённых от проникновения переносчиков. Вирус передаётся аэрозольно, болезнь протекает чаще подостро и хронически с преобладающим поражением органов дыхания, а классические кожные изменения ограничиваются образованием воспалённых пятен на ушах, тестикулах или вульве. Инкубационный период при этом растянут до 7–13 сут и даже до 20 сут [28]. Возникновение миксом связано с активной пролиферацией блуждающих клеток, в том числе фибробластов дермального слоя кожи после инфицирования их вирусом. В поражённых лимфатических сосудах и кровеносных капиллярах повышается порозность, в результате скапливается лимфа и образуются отёчно-студенистые инфильтраты в подкожной клетчатке [3].

Патоморфологические изменения. В подкожной соединительной ткани обнаруживают скопление желтоватой, тянущейся, почти прозрачной жидкости. Содержит она большое количество эозинофильных гранулоцитов и гистиоцитарных клеток, частично находящихся в стадии деления, так называемых *миксомных клеток*. Часто устанавливают катаральную пневмонию или бронхопневмонию и острое воспаление слизистых оболочек.

Типичны различного размера студенистые инфильтраты в подкожной клетчатке головы, шеи, гениталий, конечностей, пропитанные желтоватой жидкостью. В ней при микроскопии наряду с большим количеством эозинофильных гранулоцитов находят гистиоцитарные клетки. В цитоплазме этих клеток содержатся элементарные тельца-включения. Помимо инфильтратов характерны гиперемия и увеличение лимфатических узлов и селезёнки [9].

Диагностика. Постановка диагноза на миксоматоз проводится на основании анализа эпизоотологических, клинических данных. При эпизоотологическом обследовании обращают внимание на общую эпизоотическую обстановку в хозяйстве, районе, состояние вакцинопрофилактики, условий содержания и кормления кроликов. Из специфических факторов учитывают следующее: появление гнойно-серозного конъюнктивита, выделение из глаз серозно-гнойного экссудата, слипание век; через несколько суток появляются припухлости в области головы, синуса, наружных половых органов [27].

Для подтверждения диагноза в хозяйстве отбирают патологический материал (поражённые участки кожи с инфильтрированной подкожной клетчаткой) для гистологических исследований. Гистологически при миксоматозе в клетках эпидермы кожи и корневого влагалища волос наблюдаются вакуолизация цитоплазмы, кариолизис и кариорексис, встречаются ацидофильные цитоплазматические тельца-включения. В коже и подкожной клетчатке отмечают серозный инфильтрат, набухшие фибробласты, ретикулярные клетки, эозинофилы и микомальные клетки, образующие рыхлую сетку, заполненную слизистой жидкостью [27].

В настоящее время разработаны серологические тесты на миксоматоз: ИФА, РСК, МФА и НМФА [8, 19]. В отдельных случаях с разрешения ветеринарной службы ставят биопробу. Серологические тесты позволяют эффективно контролировать развитие эпизоотического процесса как в кролиководческих хозяйствах, так и в дикой природе [16, 17]. Для серологической диагностики ИФА имеет преимущественное значение в связи с её высокой чувствительностью, простотой постановки реакции, высокой производительностью и стандартизацией учёта [18]. По сравнению с двумя диагностическими тестами — НМФА и РСК для выявления вирусоспецифических АТ в сыворотках от 50 кроликов, экспериментально вакцинированных ослабленным штаммом вируса миксомы или вирусом фибромы Шоупа, ИФА показала 100% специфичность и чувствительность.

В диагностической практике ПЦР занимает ведущие позиции как экспресс-метод выявления генома различных возбудителей, поэтому и для обнаружения вируса миксоматоза созданы надёжные тест-системы, позволяющие установить наличие ДНК вируса в пробах в течение 1,5–2,0 ч.

S. Albini и соавт. (2009) разработали новый метод экспресс-диагностики миксоматоза кроликов, основанный на использовании ПЦР-РВ для обнаружения генома вируса. Анализ, проведённый с помощью разработанной ПЦР-РВ, показал, что чувствительность метода составляет 23 копии. Указанная ПЦР-РВ высокоспецифична, так как праймеры к Serp2 гену вируса миксомы не гибридизовались с ДНК вируса фибромы Шоупа, также используемого при вакцинации против миксоматоза. ПЦР-РВ позволяет обнаружить геном вируса миксомы и в пресной воде, и парафиновых срезах образцов тканей кролика, полученных со вспышек миксоматоза из различных регионов в Швейцарии [4].

Тест-система для выявления геномов вирусов геморрагической болезни кроликов (ГБК) и миксомы кроликов методом мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени» (ВНИИВВиМ) также имеет высокую чувствительность и позволяет выявлять геномы данных вирусов в крови и пробах различных органов инфицированных животных на ранних стадиях болезни.

Дифференциальная диагностика. При дифференциальной диагностике миксоматоза кроликов необходимо исключать фиброматоз, стафилококкоз и «бродячую» пиемию с подкожными абсцессами.

Иммунитет и средства специфической профилактики. Существенное значение гуморального иммунитета при миксоматозе подтверждается прямой корреляцией уровня противовирусных антител со степенью защиты животного. У иммунизированных живой аттенуированной вакциной кроликов к 9–12-му месяцу существенно падает уровень антител и в то же время снижается их устойчивость к заражению вирусом миксомы [26]. Однако инактивированные вакцины против данного заболевания малоэффективны.

У выживших кроликов формируется активный иммунитет. Молодняк, родившийся от матерей-реконвалесцентов, до 5-недельного

возраста устойчив к вирусу благодаря пассивно переданным материнским антителам.

На настоящий момент известно множество природно-ослабленных вариантов вируса миксомы, на основе которых разработаны живые аттенуированные вакцины [20].

В практике используют живые вакцины двух типов: гомогенную — из аттенуированного вируса миксомы, обладающего ослабленной вирулентностью для кроликов, и гетерогенную — из вируса фибромы кроликов. Гомогенная вакцина создаёт стойкий и продолжительный иммунитет на 9–12 мес. (более напряжённый при внутрикожном введении, чем при подкожном и внутримышечном). Вакцина из вируса фибромы создаёт менее напряжённый иммунитет сроком на 3–5 мес.

Во ВНИИВВиМ были разработаны «Вакцина против миксоматоза кроликов сухая живая культуральная из штамма В-82» и «Ассоциированная вакцина против миксоматоза и вирусной геморрагической болезни кроликов сухая», которые успешно применяются на протяжении более 20 лет.

В настоящее время сконструированы рекомбинантные вакцины на основе вируса миксомы кроликов, позволяющие защитить на только иммунизируемых самок, но и их потомство [5].

Рекомбинантные технологии дают возможность создавать моно-, бивалентные и поливалентные вакцины, эффективно предохраняющие животных от двух и более болезней. Так, на основе рекомбинантного вируса миксомы кролика и вируса геморрагической болезни были разработаны вакцины для профилактики миксоматоза и ГБК. Лабораторные исследований показали безопасность и эффективность вакцины после подкожного введения для лабораторных кроликов — 100% привитых кроликов были защищены как от миксоматоза, так и от ГБК [26].

Литература

1. *Гуненков В.В., Кузнецова Г.Д., Смыченко Е.Л. и др.* О диагностике и профилактике миксоматоза кроликов // Ветеринария. — 1987. — № 12. — С. 44–45.
2. *Коломыцев А.А., Бурдинская О.Н.* Миксоматоз кроликов // Кролиководство и пушное звероводство. — 2005. — № 6. — С. 24–26.
3. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В. и др.* Вирусные болезни животных. — М.: ВНИиТИБП, 1998. — 928 с.
4. *Albini S., Sigrist B., Guttinger R. et al.* Development and validation of a Myxoma virus real-time polymerase chain reaction assay // J. Vet. Diagn. Invest. — 2009. — V. 20. — № 10. — P. 1–3.
5. *Barcena J., Morales M., Vaz Parra F. et al.* Horizontal transmissible protection against myxomatosis and rabbit hemorragic disease by using a recombinant myxoma virus // J.Virol. — 2000. — V. 74. — P. 147–149.
6. *Block W., Upton C., McFadden G.* Tumorigenic poxviruses: Genomic organization of malignant rabbit virus, a recombinant between Shope fibroma virus and myxoma virus // Virology. — 140. — P. 113–124.
7. *Bouvier G.* Quelques remarques sur la myxomatose // Bull. Off. Int. Epizoot. — 1954. — V. 46. — P. 76–77.
8. *Chantal J., Boucraut-Baralon C., Ganière J.P. et al.* The complement fixation test on microtitration plates applied to the serology of myxomatosis. Comparison of the results with those of indirect immunofluorescence // Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epizoo. — 1993. — V. 12. — P. 895–907.
9. *Chantal J., Gilbert Y.* Myxomatosis // In: Manual of standards for diagnostic tests and vaccines. — Paris: OIE, 1996. — P. 578–583.
10. *Fenner F., Poole W.E., Marshall I.D. et al.* Experimental introduction of the European strain of virus into Australian wild rabbit populations // J. Hyg. — 1957. — V. 55. — P. 192–207.
11. *Fenner F.A., Marshall I.D.* Comparison of the virulence for European rabbits (Oructolagus cuniculus) of strains of myxoma virus recovered in the field in Australia, Europe and America // J. Hyg. — 1957. — V. 55. — P. 149–191.
12. *Fenner F., Ross J.* Myxomatosis // In: The European rabbit. The history and biology of a successful colonizer. — Oxford: Oxford Univ. Press, 1994. — P. 205–240.
13. *Fenner F., Day M.F., Woodroofe G.M.* The mechanism of the transmission of myxomatosis in the European rabbit (Oryctolagus cuniculus) by the mosquito Aedes aegypti // J. Exp. Med. Biol. Med. Sci. — 1952. — V. 30. — P. 139–152.
14. *Fenner F.* Biological control, as exemplified by smallpox eradication and myxomatosis // Proc. R. Soc. London. — 1983. — V. 218. — P. 259–285.
15. *Fenner F., Ratcliffe F.N.* Myxomatosis. — Cambridge: Cambridge Univ. Pres, 1965. — 394 p.
16. *Garcэa-Bocanegra I., Jesus R., Napp A.S. et al.* Myxomatosis in wild rabbit: Design of control programs in Mediterranean ecosystems // Prev. Vet. Med. — 2010. — V. 93. — P. 42–50.

17. *Gardner I.A., Hietala S., Boyce W.M.* Validity of using serological tests for diagnosis of diseases in wild animals // Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epizoot. — 1996. — V. 15. — P. 323–335.
18. *Gelfi J., Chantal J., Phong T.T. et al.* Development of an ELISA for detection of myxoma virus-specific rabbit antibodies: test evaluation for diagnostic applications on vaccinated and wild rabbit sera // J. Vet. Diagn. Invest. — 1999. — V. 11. — № 3. — P. 240–245.
19. *Gilbert Y., Picavet D.P., Chantal J.* Diagnosis of myxomatosis: development of an indirect immunofluorescence technique // Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epizoot. — 1989. — V. 8. — P. 209–220.
20. *Mykytowycz R.* An attenuated strain of the myxomatosis virus recovered from the field // Nature (London). — 1953. — V. 172. — P. 448–449.
21. *Parer D.J. Colony D., Sobey W.R.* Myxomatosis: The effects of annual introductions of an immunizing strain and a highly virulent strain of myxoma virus into rabbit populations at Urana, N.S.W // Aust. Wildl. Res. — 1958. — V. 12. — P. 407–423.
22. *Russel R., Robbins S.* Cloning and molecular characterization of Myxoma virus genome // Virology. — 1989. — V. 170. — P. 147–159.
23. *Schumperli D., Menna A., Schwendimann F. et al.* Symmetrical arrangement of the heterologous regions of rabbit poxvirus and vaccinia virus DNA // Gen. Virol. — 1980. — V. 47. — P. 385–398.
24. *Sobey W.R.* Changes in the innate resistance of rabbits to myxomatosis // Inst. Agric. Sci. — 1955. — V. 21. — P. 135–136.
25. *Sobey W.R., Westwood N., Conolly D.* Myxomatosis: A search for a strain of virus to immunize a wild population of rabbits, Oryctolagus cuniculus // Aust. Wild. Res. — 1983. — V. 10. — P. 287–295.
26. *Spibey N., McCabe V.J., Greenwood N.M. et al.* Novel bivalent vectored vaccine for control of myxomatosis and rabbit haemorrhagic disease // Vet. Record. — 2012. — V. 170. — № 12. — P. 309.
27. *Thrusfield M.V.* Diagnostic testing // In: Veterinary epidemiology / Ed. M.V. Thrusfield. — Oxford: Blackwell, 1995. — P. 266–285.
28. *Trout R.C., Ross J., Tittensor A.M. et al.* The effect on British wild population (Oryctolagus cuniculum) of manipulating myxomatosi // J. Appl. Ecol. — 1993. — V. 29. — P. 679–686.
29. *Upton C., Macen J.L., Maranchuk R.A. et al.* Tumorigenic poxviruses: Fine analysis of the recombination junctions in malignant rabbit fibroma virus, a recombinant between Shope fibroma virus and myxoma virus // Virology. — 1988. — V. 166. — P. 229–239.
30. *Wetherall J.D., Clay D.E., King D.R.* Humoral immunity to myxoma virus in wild rabbits // Aust. J. Wild. Res. — 1983. — V. 10. — P. 277–285.

2.4.1.7.2. Вирусная геморрагическая болезнь кроликов (см. пар. 1.2.2.5.7)

(*Власова Н.Н., Верховский О.А., Алипер Т.И.*)

Геморрагическая болезнь кроликов (ГБК), или некротический гепатит (геморрагическая пневмония), — остропротекающая высококонтагиозная болезнь, характеризующаяся явлениями геморрагического диатеза во всех органах. Вирусная геморрагическая болезнь кроликов — высококонтагиозное и высокопатогенное вирусное заболевание, которое поражает кроликов вида *Oryctolagus cuniculus* старше 1,5-месячного возраста.

С момента первой вспышки в 1984 г. ГБК привела к гибели почти четверти миллиарда диких и домашних кроликов. В настоящее время неизвестно, как вирус геморрагической болезни кроликов (ВГБК) влияет на человека или представителей любого другого вида животных, однако он продолжает генерировать значительные потери в кролиководческой промышленности. ВГБК представляет серьёзную проблему для кролиководства многих стран мира: Германии, Чехии, Швейцарии, Болгарии, Португалии, Бельгии, Мексики, Австралии, Ливана, Израиля и т.д.

Этиология. ВГБК (RHDV — Rabbit Hemorrhagic Disease Virus) — РНК-содержащий вирус, относится к сем. *Caliciviridae* [25, 30]. Это семейство включает в себя ряд вирусов, важных для человека и животных, в том числе патогенные норовирусы и норфолкподобные вирусы, которые вызывают тяжёлый гастроэнтерит у людей [27], везивирусы — такие как вирус везикулярной экзантемы свиней. Наиболее близкий по структуре генома — вирус синдрома европейского зайца-русака (EBHSV — European Brown Hare Syndrome Virus), который поражает европейских зайцев из рода *Lepus* [39]. Ближайшее родство с ВГБК имеет непатогенный калицивирус кроликов (RCV — Rabbit Calicivirus) [7]. Эти три вируса, поражающих зайцеобразных, — RHDV, EBHSV и RCV — включены в недавно созданный род *Lagovirus* в сем. *Caliciviridae* [14].

С момента первого сообщения о вспышке в Китае в 1984 г. и до сих пор основной протективный белок VP60, определяющий протективность иммунитета, остаётся практически одновариантным [12]. Ретроспективный анализ его структуры выявил высокий уровень его консерватизма [16]. Филогенетический анализ позволил распределить группу RHDV вирусов на монофилетические клады, которые демонстрируют географически обусловленное или временное изменение структуры. К первому кладу А относятся китайские изоляты 1984 г. [42], изоляты из Германии, Франции, Мексики, Чехословакии и Австралии, а также Саудовской Аравии. В клад В включены штаммы более позднего периода из Франции, Германии, Италии, Великобритании и Бахрейна. Третий клад С включает изоляты из Испании, Франции и Германии, существенно отличающиеся от предыдущих. Четвёртый клад D составляют антигенные варианты ВГБК [7] из Германии [34], Франции [17] и Северной Америки, а также изоляты из Китая, которые не были отнесены в качестве антигенных вариантов ВГБК на основе анализа АТ, но были связаны с известными штаммами ВГБК в предыдущем филогенетическом анализе [21]. Для кладов С и D вероятность гомологии составила около 1,00, что подтверждает группирование ВГБК-последовательностей, значительно отличающееся от таковых RCV [16].

Устойчивость вируса. Вирус устойчив к обработке эфиром, хлороформом, pH 3 и 50 °С в течение 60 мин. Сохраняется в суспензии инфицированной печени при температуре 4 °С в течение года, инактивируется 0,1% раствором формалина или теотропина при температуре 4–37 °С в течение суток. Сохраняется без снижения вирулентности при 40–50 °С более 5 лет. Чувствителен к формалину, глутаровому альдегиду.

Эпизоотологические данные. Для вспышек и эпизоотий ГБК характерна преимущественно осенне-зимняя сезонность. Источник возбудителя — больные и переболевшие кролики. Было доказано, что насекомые при этом не играют роли при передаче возбудителя. Факторами распространения могут быть корма, подстилка, навоз, почва, вода, инфицированные больными кроликами, а также пух и шкурки от больных животных и изделия из мехового сырья, поступившие из неблагополучных по ВГБК пунктов. Респираторный путь имеет значение при распространении возбудителя внутри хозяйств, способствуя быстрому перезаражению всех животных, но мало вероятен перенос возбудителя по воздуху из одного хозяйства в другое. Внутриутробный способ передачи вируса пока не изучен. Заражение через корма возможно, но оно не сопровождается быстрым распространением болезни по всей стране [17].

Вирулентность ВГБК чрезвычайно высока, а эпизоотологии данной болезни присущи характерные особенности [9]. К возбудителю восприимчивы только кролики независимо от породы и пола, причём наиболее чувствительны взрослые особи массой 3,0–3,5 кг. Отмечено, что в начале эпидемий ГБК первыми начинают болеть взрослые животные, затем поражаются кролики всех возрастных групп, за исключением подсосного молодняка. Летальность достигает практически 100%, в дальнейшем она несколько снижается и составляет 75–80% [3].

Клиническая картина. Как правило, заболевание проявляется лихорадкой и внезапной смертью в течение первых 12–36 ч после инфекционного воздействия. У кроликов часто развиваются кровянистые пенистые выделения из носовой полости, тяжёлая дыхательная недостаточность и/или предсмертные судороги [3]. Как исключение, кролики 45–50-дневного возраста выживают после инфекции без проявления клинических признаков [18].

Различают несколько форм течения болезни: молниеносную, или сверхострую, и острую, хроническая форма инфекции наблюдается у 2–3% инфицированных животных. Она способствует персистенции вируса, так как животное не погибает, но и не выздоравливает. Снижается или полностью теряется его репродуктивная способность, и наблюдается падение массы тела [2].

При молниеносном течении болезни кролики гибнут без клинических признаков. Обычно внешне здоровые, но уже заражённые живот-

ные, принимая корм, издают пронзительные крики и моментально гибнут с остатками корма во рту или просто делают несколько судорожных движений конечностями перед гибелью. При внешнем осмотре невозможно отличить кролика, больного ВГБК, даже за несколько минут до гибели от других клинически здоровых кроликов. Бессимптомное течение болезни преобладает у естественно инфицированных кроликов в начале эпизоотии.

При острой форме у кроликов инкубационный период болезни обычно продолжается 48–72 ч, иногда — до 120 ч, при экспериментальном заражении (внутримышечно, подкожно) может составлять 18–24 ч. При острой форме заболевания наблюдаются затруднённое дыхание с повышением температуры, спазмы и кровотечение из носа, рта и анального отверстия. Симптомы могут иметь отличия в зависимости от состояния животного: у отдельных особей отмечаются лёгкое угнетение, отсутствие аппетита и за 1–2 ч до гибели появляются жёлтые или кровянистые истечения из носа [19]. Установлено, что за 32 ч до гибели у кроликов повышается температура тела до 40,8 °С. Угнетение чаще всего наблюдали у беременных самок, которые иногда абортируют плоды.

Бессимптомное, молниеносное течение в естественных условиях наблюдается, как правило, в начале эпизоотии, далее продолжительность болезни возрастает, процент гибели животных снижается. Отмечено, что в начале эпизоотии ВГБК первыми начинают болеть взрослые особи, затем поражаются все возрастные группы, за исключением подсосного молодняка. Летальность достигает практически 100% поражённых животных, затем снижается и составляет 75–80% [19].

При экспериментальном заражении в дозе 100–500 LD_{50} массовая гибель заражённых кроликов происходила спустя 36–48 ч после введения вирусосодержащего материала. У животных развивалась яркая, с выраженным геморрагическим диатезом патоморфологическая картина, в основном сходная с таковой у естественно инфицированных животных, во многих органах наблюдали венозный застой [37]. В ряде случаев кровь не свёртывалась в течение нескольких часов, а при вскрытии этих органов (сердце, лёгкие, печень, почки) изливалась в больших объёмах в полость тела [37].

Патоморфологические изменения. В печени и шкурах погибших кроликов вирус накапливается в наибольших титрах.

Макроскопически наиболее значительные изменения наблюдаются в органах дыхания: лёгкие кровенаполнены, интенсивно отечны и неравномерно окрашены. У естественно заболевших кроликов отмечают серовато-розовый цвет с единичными или множественными точечными и пятнистыми кровоизлияниями под плеврой, в бронхах накапливается пенистый экссудат. Закономерностей в локализации патоморфологических изменений в какой-либо доле лёгкого (верхушечная, сердечная, диафрагмальная) не установлено: поражаются все доли сразу либо по отдельности. Стенки трахеи, носовых полостей, в меньшей степени гортани резко геморрагичны. Просвет трахеи и гортани также заполнен красноватой или бесцветной пенистой жидкостью. Шерсть вокруг носа у отдельных особей загрязнена кровянистыми истечениями [19].

Изменения в печени наблюдаются постоянно, но не всегда однотипны и обусловлены степенью её кровенаполнения, что вызывало изменение цвета, объёма и консистенции. В первые часы после гибели животного печень обычно кровенаполнена, увеличена в объёме, красновато-коричневого цвета с желтоватым оттенком в центральных участках долей. Капиллярная сеть органа имеет вид красных черточек и точек неправильной формы. Иногда под капсулой органа наблюдаются точечные геморрагии. Через несколько часов после гибели печень обычно светло-коричневого цвета, плотной консистенции с заостренными краями, орган напоминает «вареную» печень [19]. Желчный пузырь содержит немного желчи, его слизистая шероховата, немного отслаивается.

Селезёнка в 1,5–3,0 раза увеличена в объёме, набухшая, тёмно-вишнёвого цвета с характерным лиловым оттенком.

Почки красно-коричневого цвета и увеличены в несколько раз.

Тимус слегка покрасневший, нередко с множественными точечными или пятнистыми кровоизлияниями в грудной части [37].

Лимфатические узлы обычно серовато-розового, реже красного цвета, в размерах существенно не меняются (за исключением регионарных лимфоузлов, прилегающих к месту введения вируса, у экспериментальных животных).

Сердце (особенно его правая половина), как правило, заполнено большим объёмом черно-красной крови, увеличено в объёме, стенки желудочков растянуты, истончены, имеют дряблую консистенцию. Множественные точечные и пятнистые кровоизлияния под эпи и эндокардом часто встречались у естественно инфицированных кроликов и очень редко при экспериментальном заражении [11, 32].

Изменение в ЖКТ характеризуется как катаральное (реже катарально-геморрагическое) воспаление, иногда — кровоизлияния в двенадцатиперстной и прямой кишке, отслоение слизистой желудка [21].

Патологоанатомические изменения в других органах выражены слабее и менее постоянны. В форме геморрагии их иногда находили в матке и надпочечниках, в виде застойной гиперемии — в половых органах, зобной железе, головном мозге. Изменения головного мозга, где довольно часто отмечали негнойный энцефалит, не были стабильны, существенное значение в патологии болезни имело только тромбирование сосудов продолговатого мозга [1].

По тяжести, постоянству и диагностической значимости гистологических изменений органы можно расположить следующим образом: печень, органы дыхания, почки, селезёнка, сердце, головной мозг, тимус, другие органы [19].

Появившиеся в других органах на заключительном этапе развития болезни патологические изменения (расстройство гемодинамики, некродистрофические процессы) — результат резкого нарушения функции печени. Развившийся отёк лёгких был главной причиной гибели животных [32].

Диагностика. Диагноз на ВГБК ставят на основании эпизоотологических, клинических, патологоанатомических данных и результатов лабораторных исследований. При эпизоотологическом обследовании обращают внимание на общую эпизоотическую обстановку в хозяйстве, районе, состояние вакцинопрофилактики, условий содержания и кормления кроликов. Из специфических факторов учитывают следующие: внезапная массовая гибель кроликов, в основном взрослых; невосприимчивость крольчат; быстрое распространение болезни и широкий охват поголовья; животные других видов не болеют. Обычно быстрое исследование сыворотки крови в РСГА и РДПА позволяет установить точный диагноз.

У вакцинированных животных на 5-е сутки выявляются антитела в РТГА в титре 1:160–1:2560, а в РДПА — 1:32–1:128, причём в настоящее время исследование в РТГА наглядно демонстрирует динамические изменения уровня антителопродуцирования [1]. Гибридизация позволяет обнаружить ВГБК уже через 6–8 ч, однако этот метод слишком трудоёмкий и главным образом используется в научных исследованиях.

Диагноз на ГБК может быть поставлен также на основании положительных результатов вестерн-блоттинга и ИФА [8, 33].

Для эффективного контроля эпизоотической ситуации по ВГБК в России разработан и успешно используется в ветеринарной практике «Набор препаратов для лабораторной диагностики вирусной геморрагической болезни кроликов сэндвич-вариантом иммуноферментного анализа» (ВНИИВВиМ).

Для постановки диагноза на ВГБК в настоящий момент используется полимеразная цепная реакция (ПЦР) [13], например разработанная во ВНИИВВиМ «Тест-система для выявления РНК-вируса геморрагической болезни кроликов методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени».

Дифференциальная диагностика. ВГБК следует дифференцировать от пастереллёза, сальмонеллёза, колибактериоза, оспы, миксоматоза, эймериоза (кокцидиоза), отравлений, солнечного удара [2].

Разработанная во ВНИИВВиМ «Тест-система для выявления геномов вирусов геморрагической болезни кроликов (ГБК) и миксомы

кроликов методом мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени» позволяет выявлять геномы данных вирусов в крови и пробах различных органов инфицированных животных на ранних стадиях болезни.

Иммунитет. Гуморальный иммунитет имеет решающее значение для защиты от ГБК, поэтому эффективная устойчивость достигается введением вакцины, полученной из гомогената печени заражённых кроликов, во всех странах, где ГБК является эндемическим заболеванием [2].

Введение вируса вызывает у кроликов образование вируснейтрализующих, комплементсвязывающих и задерживающих гемагглютинацию антител, которые выявляются в соответствующих реакциях на 4–5-е сутки после вакцинации кроликов [38].

Изучение пассивного иммунитета крольчат, полученных от крольчих, иммунизированных жидкой и лиофилизированной вакцинами, показало, что пассивный иммунитет у крольчат 30-дневного возраста обеспечивал 100% защиту, в 50–60-дневном возрасте — 75–80% животных после заражения вирулентным ВГБК [38].

Во ВНИИВВиМ была также разработана специфическая лечебная сыворотка против ВГБК, обладающая защитным действием в дозе 0,5 мл через 2 ч после однократного подкожного или внутримышечного введения и продолжительностью в течение 30 сут, а также лечебным действием после однократного введения в период развития первичных клинических признаков. Эффективность лечебного действия сыворотки в производственных условиях в период эпизоотии ВГБК составила от 90–97% [4].

Специфическая профилактика и меры борьбы. Наиболее эффективной профилактикой ВГБК является вакцинация. Для специфической профилактики ВГБК в 1987 г. во ВНИИВВиМ разработана инактивированная тканевая гидроокисьалюминиевая формолвакцина. Вакцина после однократной внутримышечной инъекции в дозе 0,5 мл формирует напряжённый иммунитет у привитых кроликов с 1,5-месячного возраста на 3-и сутки продолжительностью не менее 12 мес.

Двухвалентная вакцина против ВГБК и пастереллеза [31] оказалась безопасной для использования во всех возрастных группах кроликов, в том числе и на беременных животных, у которых не наблюдалось отклонений даже после иммунизации дозой, в 20 раз большей обычной дозы вакцины, длительность иммунитета при введении двухвалентной вакцины составила более 9 мес. после прививки.

Против ВГБК получена рекомбинантная вакцина на основе вируса осповакцины, которая является новым и эффективнейшим средством борьбы с болезнью на основе VP60, экспрессированном в *E. coli* или в бакуловирусной системе [6, 30].

В последние годы трансгенные растения — одни из наиболее перспективных субстратов для производства фармацевтических рекомбинантных белков. Использование листьев картофеля для продукции VP60 и для производства вакцины против ГБК служит типичным примером [10], значительные успехи уже достигнуты с другими растениями, такими как табак [43], горох [26] и т.д.

Создание вакцины на основе рекомбинантного вируса миксомы позволяет защитить кроликов одновременно от двух опасных инфекций — миксоматоза и ГБК [35].

Использование двухвалентной вакцины против миксоматоза и ГБК даёт значительный эффект в сочетании скорости становления и продолжительности иммунного ответа. Таким образом, можно обеспечить иммунную защиту от двух инфекций только одной манипуляцией.

Литература

1. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В. и др.* Вирусные болезни животных. — М.: ВНИиТИБП, 1998. — 928 с.
2. *Шевченко А.А.* Специфическая профилактика инфекционных болезней кроликов: вирусной геморрагической болезни, миксоматоза и пастереллеза: Дис. ... д-ра биол. наук. — Покров, 1994.
3. *Шевченко А.А., Вишняков И.Ф., Бакулов И.А. и др.* Вирусная геморрагическая болезнь кроликов // Ветеринария. — 1994. — № 10. — С. 22–23.
4. *Шевченко А.А., Вишняков И.Ф., Бакулов И.А. и др.* Вирусная геморрагическая болезнь кроликов. — М., 1996. — 48 с.

5. *Boga J.A., Marinc M.S., Martin-Alonso J.M. et al.* Molecular cloning, sequenscing and expression in Escherichia coli of the capsid protein gene from rabbit hemorrhagic desease virus (Spanish isolate AST/89) // Vet. Res Commun. — 1994. — V. 13. — P. 205–212.
6. *Boga J.A., Marin M.S., Casais R. et al.* In vitro translation of a subgenomic mRNA from purified virions of the Spanish field isolate AST/89 of rabbit hemorrhagic disease virus (RHDV) // Virus Res. — 1992. — V. 26. — P. 33–40.
7. *Capucci L., Fusi P., Lavazza A. et al.* Detection and preliminary characterization of a new rabbit calicivirus related to rabbit hemorrhagic disease virus but non-pathogenic // J. Virol. — 1996. — V. 70. — P. 8614–8623.
8. *Capucci L., Scicluna M.T., Lavazza A.* Diagnosis of viral haemorrhagic disease of rabbits and the European brown hare syndrome // Rev. Sci. Tech. — 1991. — V. 10. — P. 347–370.
9. *Capucci L., Fallacara F., Grazioli S. et al.* A further step in the evolution of rabbit hemorrhagic disease virus: the appearance of the first consistent antigenic variant // Virus Res. — 1998. — V. 58. — P. 115–126.
10. *Castanon S., Marin M.S., Martin-Alonso J.M. et al.* Immunization with Potato plants expressing VP60 protein protects against Rabbit hemorrhagic disease virus // J. Virol. — 1999. — V. 8. — P. 4452–4455.
11. *Ferreira P.G., Costa-e-Silva A., Monteiro E. et al.* Transient decrease in blood heterophils and sustained liver damage caused by calicivirus infection of young rabbits that are naturally resistant to rabbit haemorrhagic disease // Res. Vet. Sci. — 2004. — V. 76. — P. 83–94.
12. *Forrester N.L., Abubakr M.I., Abu Elzein E.M. et al.* Phylogenetic analysis of rabbit haemorrhagic disease virus strains from the Arabian Peninsula:did RHDV emerge simultaneously in Europe and Asia // Virology. — 2006. — V. 344. — P. 277–282.
13. *Gall A., Hoffmann B., Teifke J.P. et al.* Persistence of viral RNA in rabbits which overcome an experimental RHDV infection detected by a highly sensitive multiplex realtime RT-PCR // Vet. Microbiol. — 2007. — V. 120. — P. 17–32.
14. *Green K.Y., Ando T., Balayan M.S. et al.* Taxonomy of the caliciviruses // J. Infect. Dis. — 2000. — V. 181. — P. 322–330.
15. *Henning J., Schnitzler F.R., Pfeiffer D.U., Davies P.* Influence of weather conditions on fly abundance and its implications for transmission of rabbit haemorrhagic disease virus in the North Island of New Zealand // Med. Vet. Entomol. — 2005. — V. 19. — P. 251–262.
16. *Kinnear M., Linde C.C.* Capsid gene divergence in rabbit hemorrhagic disease virus // J. Gen. Virol. — 2010. — V. 91. — P. 174–181.
17. *Le Gall-Recule G., Zwingelstein F., Laurent S. et al.* Phylogenetic analysis of rabbit haemorrhagic disease virus in France between 1993 and 2000, and the characterisation of RHDV antigenic variants // Arch. Virol. — 2003. — V. 148. — P. 65–81.
18. *Liu S.J., Xue H.P., Pu B.Q. et al.* A new viral disease in rabbits // Anim. Husb. Vet. Med. — 1984. — V. 16. — P. 253–255.
19. *Marcato P.S., Benazzi C., Vecchi G. et al.* Clinical and pathological features of viral haemorrhagic disease of rabbits and the European brown hare syndrome // Rev. Sci. Tech. — 1991. — V. 10. — P. 371–392.
20. *Martin A.J.M., Casais R., Boga J.A. et al.* Processing of rabbit hemorrhagic disease virus polyprotein // J. Virol. — 1996. — V. 70. — P. 1261–1265.
21. *McIntosh M.T., Behan S.C., Mohamed F.M. et al.* A pandemic strain of calicivirus threatens rabbit industries in the Americas // J. Virol. — 2007. — V. 4. — P. 96.
22. *Meyers G., Wirblich C., Thiel H.J. et al.* Rabbit hemorrhagic disease virus: genome organization and polyprotein processing of a calicivirus studied after transient expression of cDNA constructs // Virology. — 2000. — V. 276. — P. 349–363.
23. *Meyers G., Wirblich C., Thiel H.-J.* Rabbit hemorrhagic disease virus — molecular cloning and sequencing of calicivirus genome // Virology. — 1991. — V. 184. — P. 664–676.
24. *Meyers G.* Characterization of the sequence element directing translation reinitiation in RNA of the calicivirus rabbit hemorrhagic disease virus // J. Virol. — 2007. — V. 81. — № 18. — P. 9623–9632.
25. *Meyers G.* Translation of the minor capsid protein of a calicivirus is initiated by a novel termination-dependent reinitiation mechanism // J. Biol. Chem. — 2003. — V. 278. — P. 34051–34060.
26. *Mikschofsky H., Schirrmeier H., Keil G.M. et al.* Pea-derived vaccines demonstrate high immunogenicity and protection in rabbits against rabbit haemorrhagic disease virus // Plant. Biotechnol. J. — 2009. — V. 7. — № 6. — P. 537–549.
27. *Nilsson M., Hedlund K.O., Thorhagen M. et al.* Evolution of human calicivirus RNA in vivo: accumulation of mutations in the protruding P2 domain of the capsid leads to structural changes and possibly a new phenotype // J. Virol. — 2003. — V. 77. — P. 13117–13124.
28. *Ohlinger V.F., Haas B., Meyers G. et al.* Identification and characterization of the virus causing rabbit hemorrhagic disease // J. Virol. — 1990. — V. 64. — P. 3331–3336.
29. *Parra F., Boga J.A., Marin M.S. et al.* The amino terminal sequence of VP60 from rabbit hemorrhagic disease virus supports its putative subgenomic origin // Virus Res. — 1993. — V. 27. — P. 219–228.
30. *Pérez-Filgueira D.M., Resino-Talaván P., Cubillos C. et al.* Development of a low-cost, insect larvae-derived

recombinant subunit vaccine against RHDV // Virology. — 2007. — V. 364. — № 2. — P. 422–430.
31. *Peshev R., Christova L.* The efficacy of a bivalent vaccine against pasteurellosis and rabbit haemorrhagic disease virus // Vet. Res. Commun. — 2003. — V. 27. — № 6. — P. 433–444.
32. *Plassiart G., Guelfi J.F., Ganiere J.P. et al.* Hematological parameters and visceral lesions relationships in rabbit viral hemorrhagic disease // J. Vet. Med. Ser. B. — 1992. — V. 39. — P. 443–453.
33. *Rodak L., Smid B., Valicek L. et al.* Enzyme-linked immunosorbent assay of antibodies to rabbit haemorrhagic disease virus and determination of its major structural proteins // J. Gen. Virol. — 1990. — V. 71. — Pt. 5. — P. 1075–1080.
34. *Schirrmeier H., Reimann I., Kollner B. et al.* Pathogenic, antigenic and molecular properties of rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV) isolated from vaccinated rabbits: detection and characterization of antigenic variants // Arch. Virol. — 1999. — V. 144. — P. 719–735.
35. *Spibey N., McCabe V.J., Greenwood N.M. et al.* Novel bivalent vectored vaccine for control of myxomatosis and rabbit haemorrhagic disease // Veterinary Record. — 2012. — V. 170. — № 12. — P. 309.
36. *Thumfart J.O., Meyers G.* Rabbit hemorrhagic disease virus: identification of a cleavage site in the viral polyprotein that is not processed by the known calicivirus protease // Virology. — 2002. — V. 304. — P. 352–363.
37. *Ueda K., Park J.H., Ochiai K. et al.* Disseminated intravascular, coagulation (DIC) in rabbit haemorrhagic disease // Jpn. J. Vet. Res. — 1992. — V. 40. — P. 133–141.
38. *Villares J.L.* Viral haemorrhagic disease of rabbits: vaccination and immune response // Rev. Sci. Tech. — 1991. — V. 10. — P. 459–480.
39. *Wirblich C., Meyers G., Ohlinger V.F. et al.* European brown hare syndrome virus: relationship to rabbit hemorrhagic disease virus and other c aliciviruses // J. Virol. — 1994. — V. 68. — P. 5164–5173.
40. *Wirblich C., Sibilia M., Boniotti M.B. et al.* 3C-like protease of rabbit hemorrhagic disease virus: identification of cleavage sites in the ORF1 polyprotein and analysis of cleavage specificity // J. Virol. — V. 69. — P. 7159–7168.
41. *Wirblich C., Thiel H.J., Meyers G.* Genetic map of the calicivirus rabbit hemorrhagic disease virus as deduced from in vitro translation studies // J. Virol. — 1996. — V. 70. — P. 7974–7983.
42. *Xu W.Y., Du N.X., Liu S.J.* A new virus isolated from hemorrhagic disease in rabbits // In: Proceedings of the 4th World Rabbit Science Congress. — Budapest, 1988. — P. 456–461.
43. *Zhang D.-P., Ning L., Jun-Hua W. et al.* Expression of VP60 gene from rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV) YL strain under control of the ats1A promoter in tobacco // African Journal of Biotechnology. — 2012. — V. 11. — № 49. — P. 10934–10937.

2.4.1.8. Вирусные инфекции лабораторных мышей и крыс (*Львов Д.К., Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Баландина М.В., Алипер Т.И., Забережный А.Д., Щелканов М.Ю.*)

Лабораторные животные — это группа видов животных, в основном млекопитающих, широко используемых в качестве биологических моделей в различных областях биологии, медицины, ветеринарии, сельском хозяйстве, фармацевтической, микробиологической и других отраслях промышленности при проведении научных исследований (микробиологических, вирусологических, иммунологических, фармакологических, эпидемиологических, эпизоотологических и др.).

В настоящее время в качестве лабораторных объектов используется более 200 видов животных. В научных учреждениях разных стран мира ланималогами (специалистами по лабораторным животным) проводятся исследования по подбору, изучению биологии, адаптации и акклиматизации, приручению и разведению в неволе новых видов низших и высших животных в целях использования их в качестве лабораторных для решения различных теоретических и практических задач. Однако несмотря на такое разнообразие, более 70% от всех используемых лабораторных млекопитающих животных составляют мыши и крысы. На данный момент в мировом генофонде имеется более 250 чистых линий мышей и десятки линий крыс. Наиболее востребованные линии мышей и крыс представлены в табл. 2.4.10.

Лабораторные животные используются в следующих направлениях.

1. Проведение научных исследований по разработке и испытанию новых лечебно-профилактических, биологических и химиотерапевтических препаратов.

2. Контроль разнообразных препаратов на безопасность применения (безвредность).

Таблица 2.4.10

Линии мышей и крыс, используемые в научной работе

Вид	Близкородственность	Линия/сток	Окраска шерсти	Происхождение	Область использования
Мыши	Линейные (инбредные)	BALB/c	Белые, альбиносы	Линия происходит от белых коммерческих мышей Х. Бэгга (США, 1906 г.)	Онкология, заболевания сердечно-сосудистой системы, нейробиология
		C57BL6	Чёрные	Линия выведена К. Литтл в 1921 г. скрещиванием однопометных гетерозиготных животных из колонии Э. Ласроп	Заболевания сердечно-сосудистой системы, биология развития, эндокринные заболевания, гематология, иммунология, нейробиология
		C3H	Агути, дикий тип	Линия заложена Л. Стронгом в 1922 г.	Онкология, заболевания сердечно-сосудистой системы, иммунология, патофизиология, нейросенсорные исследования
		NU/NU	Безволосые альбиносы	Линия получена путём скрещивания между линиями BALB/cA-Bon-nu BALB/cAnNCrj-nu (Япония)	Онкология, трансплантология
		DBA/2	Ослабленный коричневый	Самая древняя из всех известных линий мышей, заложена К. Литтлом в 1909 г.	Заболевания сердечно-сосудистой системы, биология развития, гематология, иммунология, нейробиология, нейросенсорные исследования, тестирования противосудорожных препаратов
		MRL/Mp	Белые, альбиносы	Получена серией скрещиваний линий C57BL6J, C3H, AKR/J и LG/J	Иммунология, патофизиология, патоморфология
		CBA	Агути	Линия выведена Л. Стронгом в 1920 г. скрещиванием мышей линий Bagg albino и DBA	Заболевания сердечно-сосудистой системы, нейросенсорные исследования, изучение строения генома
		NZB/Bin	Чёрные	Линия выведена Бельшевским в 1948 г.	Заболевания сердечно-сосудистой системы, биология развития, гематология, иммунология и патофизиология
		NZW/Lac	Белые	Линия заложена в 1948 г. скрещиванием пары белых мышей из стока станции разведения животных в Новой Зеландии	Гематология, иммунобиология, патофизиология
		SJL	Белые	Линия выведена Дж. Ламбертом в 1955 г. из стока Swiss	Онкология, заболевания сердечно-сосудистой системы, иммунология и патофизиология, нейробиология, изучение строения генома
		Kaiso	Чёрные	Линия выведена в Институте биологии гена (Россия)	Онкология
	Нелинейные (аутбредные)	CFW (Swiss Webster Mice)	Альбиносы	Сток заложен Л. Вебстером в 1926 г. (Швейцария)	Оценка безопасности лекарственных препаратов, БАД, косметических средств

Продолжение табл. ↳

Окончание табл. 2.4.10

Вид	Близкородственность	Линия/сток	Окраска шерсти	Происхождение	Область использования
		CD-1	Белые	Сток происходит от колонии мышей Swiss, Институт Рокфеллера (Швейцария)	Фармакологические исследования медицинских препаратов
Крысы	Линейные (инбредные)	WKY	Белые, альбиносы	Происходят из стока Wistar, 1971 г.	Нормотензивные животные — контроль к крысам линии SHR
		SHR	Белые, альбиносы	Линия выведена доктором Окамото в 1963 г. в г. Киото (Япония)	Исследование гипертонической болезни, заболевания сердечно-сосудистой системы
	Нелинейные (аутбредные)	WISTAR	Белые, альбиносы	Животные получены компанией Scientific Products Farm Ltd., из Института Вистар в 1947 г.	Тератология, проблемы питания, проблемы старения, онкология
		CD (Sprague Dawley)	Белые, альбиносы	Линия создана Р. Дэули в 1925 г.	Токсикология, фармакология

Таблица 2.4.11

Вирусные болезни мышей и крыс

Болезнь	Возбудитель			Основные симптомы	Заболевание человека
	семейство	род	вирус		
Инфекция вирусом Сендай (парагрипп мышей)	*Paramyxoviridae*	*Paramyxovirus*	Sendai virus (SV)	Признаки пневмонии, истощение, рассасывание плодов у беременных самок	Нет
Инфекционный энцефаломиелит мышей (болезнь Тейлора)	*Picornaviridae*	*Cardiovirus*	Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV)	Неврологические расстройства	Нет
Эктромелия мышей (оспа мышей)	*Poxviridae*	*Orthopoxvirus*	Ectromelia Virus (ECTV)	Поражения кожи и внутренних органов	Нет
Инфекционный гепатит мышей	*Coronaviridae*	*Coronavirus*	ВИГМ (MHV)	Гепатит, энтериты	Нет
Сиалодакриоаденит крыс	*Coronaviridae*	*Coronavirus*	ВСДАК (SDAV)	Адениты, поражения глаз	Нет
Аденовирусная инфекция мышей	*Adenoviridae*	*Mastadenovirus*	MAdV-{A, B, C}	Респираторные и панкреатиты	Нет
Эпизоотическая диарея мышей	*Reoviridae*	*Rotavirus*	ВЭДМ (EDIM-RV)	Диарея	Нет

Болезнь	Возбудитель			Основные симптомы	Заболевание человека
	семейство	род	вирус		
Вирусная лейкемия мышей	*Retroviridae*	*Betaretrovirus*, *Gammaretrovirus*	Лейкозный вирус мышей — MuLV Вирус, образующий локусы в селезёнке, — SFFV Саркоматозный вирус мышей — MSV Вирус опухолей молочных желёз — MTV	Лейкозы, саркомы, опухоли молочных желёз	Нет
Вирусная пневмония крыс и мышей	*Paramyxoviridae*	*Pneumovirus*	Вирус пневмонии мышей — Murine pneumonia virus (MPV, PVM)	Интерстициальная пневмония и отёк лёгких	Нет
Цитомегаловирусная инфекция мышей и крыс	*Herpesviridae*	*Muromegalovirus*	Murid herpesvirus 1-го и 2-го типа (MuHV-1 и MuHV-2)	При экспериментальном заражении — воспаление коры надпочечников, восходящей части аорты и лёгочной артерии	Нет
Тимическая инфекция мышей	*Herpesviridae*	*Unassigned*	Murid herpesvirus 3 (MuHV-3, MTV)	Субклиническая инфекция. У новорождённых мышат — некроз тимуса, лимфатических узлов и селезёнки, гибель	Нет
Килхемвирусная инфекция крыс	*Parvoviridae*	*Parvovirus*	Kilham rat virus (KRV)	У взрослых особей — субклиническая инфекция. У молодых особей — поражение зубов. У крыс-сосунков — инфекция, приводящая к гибели	Нет
Инфекция мелким вирусом мышей	*Parvoviridae*	*Parvovirus*	Murine minute virus (MVM)	У лабораторных мышей — кишечные и почечные кровотечения с летальным исходом	Нет
Полиомавирусная инфекция мышей и крыс	*Polyomaviridae*	*Polyomavirus*	К-вирус (мышиный пневмотрофный вирус)	Онкогенные вирусы. Интерстициальная пневмония с пролиферацией клеток эпителия	Нет
Грипп грызунов	*Orthomyxoviridae*	*Influenza A virus*	Вирус гриппа А	Респираторный синдром	Да

3. Контроль специфических лечебно-профилактических препаратов на иммуногенность.

4. Диагностические исследования (биопробы) при инфекционных болезнях, изоляция, идентификация и типизация их возбудителей.

5. Учебно-демонстрационные цели.

Лабораторные животные должны быть здоровыми и не иметь скрытых патологий внутренних органов и микробоносительства. Состояние здоровья животного, используемого в эксперименте, играет ключевую роль при дальнейшей интерпретации результатов работы. При определении иммунного статуса животного необходимо понимать, что инфекция не всегда служит синонимом болезни. Инфекция может указывать на присутствие микроорганизмов или вирусов, которые ведут себя как коменсалы или оппортунисты. В настоящее время известны вирусные инфекции, которые не вызывают клинических проявлений у лабораторных животных. Однако их присутствие может серьёзным образом сказываться на результатах исследования. Все лабораторные животные в питомниках и виварiях должны проверяться на присутствие патогенов, особенно тех, инфицирование которыми не вызывает клинических симптомов. Только в том случае, когда животное полностью свободно от патогенов, можно достоверно трактовать результаты эксперимента (табл. 2.4.11).

2.4.1.8.1. Вирусная пневмония мышей и крыс (см. пар. 1.2.2.1.2)

(*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)

Вирусная пневмония мышей и крыс — высококонтагиозная болезнь, проявляющаяся у инфицированных животных поражением органов дыхания, кожи, слизистых оболочек.

Этиология. Вирус пневмонии мышей (MPV — murine pneumonia virus) является представителем сем. *Paramyxoviridae* подсем. *Pneumovirinae* рода *Pneumovirus* [4].

Вирус пневмонии мышей поражает белых мышей, крыс, хомяков, морских свинок. Есть данные об инфицировании вирусом MPV собак [6]. Особенно чувствителен к заражению молодняк белых мышей в возрасте до 2 нед. Кроме того, к вирусу очень восприимчивы все лабораторные иммунодефицитные линии мышей и крыс.

Эпизоотология. Природные инфекции носят в основном субклинический характер [2, 8]. Взрослые иммунокомпетентные мыши являются латентными вирусоносителями. Основной путь передачи — аэрозольный, через выдыхаемый заражёнными животными воздух [7]. При первичном попадании вируса в популяцию заболевает до 100% поголовья. Вирус не цитолитический. Инфицирует клетки респираторного эпителия и пневмоциты II типа [6]. Инкубационный период составляет 1–3 сут.

Клиническая картина и патогенез. Течение острое или хроническое. При остром течении быстро наступают угнетение, анорексия, малоподвижность, животные сидят сгорбившись, плохо реагируют на внешние раздражители. В дальнейшем регистрируют кашель, чихание, учащённое затруднённое дыхание, истечения из носа и глаз [1, 3, 5]. Шерсть становится взъерошенной, теряет блеск, кожа шелушится. Значительная часть животных в течение нескольких дней может погибнуть. Особое значение вирусная пневмония играет у иммунодефицитных линий мышей, например NUDE [9]. Вследствие ослабленного иммунитета у таких животных развиваются прогрессирующая интерстициальная пневмония и отёк лёгких, которые приводят к гибели практически всего поголовья [3].

В отличие от мышей вирус MPV вызывает у лабораторных крыс главным образом хроническую пневмонию, которая характеризуется медленным течением. Проявляется в форме фолликулярного бронхита и интерстициальной пневмонии. Уровень смертности очень высок [10].

Кроме того, при экспериментальном заражении крыс и мышей вирусом MPV было показано, что восприимчивость данных животных значительно увеличивается при воздействии местных и системных стрессорных факторов [8, 10].

Диагностика. Для подтверждения диагноза проводят вирусологические исследования, био-

пробу на мышах, серологические исследования в РТГА и ИФА. При вскрытии павших животных отмечают интерстициальную пневмонию и отёк лёгких [1].

Профилактика и меры борьбы. Профилактическое карантинирование вновь поступающих животных в течение 20 сут. Недопущение контакта больных животных со здоровыми, изоляция больных.

Лечение с применением противовирусных и антибактериальных препаратов теоретически возможно, но в условиях вивария больных животных выбраковывают, инвентарь дезинфицируют [1].

Литература

1. *Сидорчук А.А., Глушков А.А.* Инфекционные болезни лабораторных животных: Учеб. пособие. — СПб.: Лань, 2009. — 128 с.
2. *Boot R., van Herck H., van der Logt J.* Mutual viral and bacterial infections after housing rats of various breeders within an experimental unit // Lab. Anim. — 1996. — V. 30. — P. 42–45.
3. *Carthew P., Sparrow S.* A comparison in germ-free mice of the pathogenesis of Sendai virus and mouse pneumonia virus infection // J. Pathol. — 1980. — V. 130. — P. 153–158.
4. *Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al.* Virus taxonomy // Elsevier academic press, 2005. — 1259 p.
5. *Lussier G.* Potential detrimental effects of rodent viral infections on long-term experiments // Vet. Res. Commun. — 1988. — V. 12. — P. 199–217.
6. *MacLachlan N.J.* Fenner's veterinary virology. — 4th ed. — Elsevier academic press, 2011. — 507 p.
7. *Miyata H., Kishikawa M., Kondo H. et al.* New isolates of pneumonia virus of mice (PVM) from Japanese rat colonies and their characterization // AADE Ed. J. — 1995. — V. 44. — P. 95–104.
8. *National* Research Council. Infectious diseases of mice and rats: a report of the Institute of Laboratory Animal Resources Committee on Infectious Diseases of Mice and Rats. — Washington: National Academy Press, 1991. — 131 p.
9. *Richter C.B., Thigpen J.E., Richter C.S. et al.* Fatal pneumonia with terminal emaciation in nude mice caused by pneumonia virus of mice // Lab. Anim. Sci. — 1988. — V. 38. — P. 255–261.
10. *Schuurman H.-J., Bell E.B., Gartner K. et al.* Comparative evaluation of the immune status of congenitally athymic and euthymic rat strains bred and maintained at different institutes: 1. Euthymic rats // J. Exp. Anim. Sci. — 1992. — V. 35. — P. 16–32.

2.4.1.8.2. Килхемвирусная инфекция крыс (см. пар. 1.2.1.3.9) (*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)

Этиология. Вирус Килхема крыс (KRV — Kilham rat virus) — ДНК-содержащий вирус, который входит в сем. *Parvoviridae* [4].

Вирус KRV впервые был выделен в опухолевой ткани крыс и описан в 1959 г. Килхемом [5]. В 1962 г. Меркалова и Жданов описали вирус 59-КВ, изолированный из соединительной ткани крыс, обработанных канцерогеном в предсаркоматозной стадии, таксономия которого точно не установлена [4].

Очищенный вирус сохраняет инфекционность в условиях хранения при температуре –4 или –60 °С, не снижая титра. Термостабилен и выдерживает прогревание при 80 °С в течение 2 ч, чувствителен к эфиру, хлороформу.

Вирус Килхема крыс по серологическим свойствам отличается от вирусов полиомы, энцефаломиокардита и других крысиных вирусов. Последние, выделенные из разных источников, в иммунологическом отношении родственны, но серологически неодинаковы [8]. Описаны три серотипа вируса Килхема: H-1, или HT; RV; H-3, или HB, которые различаются между собой в перекрёстной РТГА [6].

Эпизоотология. Латентная инфекция крыс Килхема характеризуется, как правило, бессимптомным носительством вируса. Болезнь распространена повсеместно среди диких и лабораторных белых крыс. Заражение происходит от больных животных. В естественных условиях наблюдается горизонтальная и вертикальная передача KRV [3]. Уровень АТ к вирусу у матери определяет восприимчивость или резистентность крысят. Передача вируса осуществляется трансплацентарно, но не через молоко, так как крысята, рождённые нормальной самкой и вскармливаемые заражённой самкой, не заболевают. Крысята, рождённые заражённой самкой и вскармливаемые нормальной самкой, погибают от инфекции [7].

Изучена динамика накопления вируса в культуре кожно-мышечной ткани эмбрионов крыс. Поскольку вирус KRV у крыс вызывает латентную инфекцию, то в сыворотках некото-

рых здоровых лабораторных и диких крыс есть вируснейтрализующие антитела к этому вирусу. В сыворотках крыс линий Wistar и August обнаружены АТ к KRV в значительных титрах, что свидетельствует о широком распространении KRV среди лабораторных животных [3].

Клиническая картина и патогенез. KRV не вызывает клинически выраженной болезни у взрослых крыс. Однако новорождённые крысы до 24-часового возраста особенно чувствительны к инфицированию вирусом. У крыс-сосунков развивается быстропротекающая инфекция, обусловливающая гибель. В небольших дозах KRV вызывает карликовость животных и т.н. монголоидный вид. Обычно KRV у инфицированных крыс становится причиной нарушения остеолитического типа. Основным клиническим симптомом у молодых крыс является поражение зубов и костей, причём ранние изменения начинаются в зубной пульпе дегенерацией одонтобластов и некрозом поддерживающей стромы. За 10 дней происходит разрушение дентина, вплоть до потери зуба. В перидонтальной ткани инфицированных крыс через 24 ч после инфицирования были найдены внутриядерные включения [2].

Килхем отмечал (1964), что некоторые штаммы KRV не вызывали остеолитических поражений у новорождённых крыс, но при интрацеребральном заражении обусловливали церебральную гипоплазию и атаксию. При интраперитониальном введении новорождённым крысам вирус вызывает энтериты. Заражённые крысы худеют, а через 7–8 сут гибнут. Почечные клетки стромы и цитоплазма макрофагов павших животных содержат внутриядерные включения [5].

У экспериментально заражённых и погибших крысят инфекционный вирус удаётся обнаружить в мозге, лёгких, печени, почках, селезёнке, крови и моче. Вместе с тем крысята, контактирующие с заражёнными животными, инфицируются, но не заболевают [6].

KRV при и/ц, в/в и п/к введении вызывает гибель новорождённых крысят на 4–14-е сутки после заражения. При п/к введении беременным крысам KRV проникает в эмбрионы, инфекция развивается у родившихся крысят и проявляется поражением зубов. При заражении крыс непосредственно в плод (за 5–6 сут до родов) ткани эмбриона содержали вирус независимо от титра специфических АТ у матери [2, 5].

При изучении лёгочных заболеваний у крыс обнаружены изменения в эндотелии, характерные для KRV. Серологически инфекцию подтвердить не удалось, но при пассировании была доказана скрытая инфекция KRV [8].

Диагностика. Вирус Килхема культивируется в первичной культуре эмбриональной ткани крыс, эмбриональной ткани золотистых сирийских хомячков и в культуре мышиных фибробластов. ЦПД проявляется через 24 ч после заражения. Вирус KRV вызывает изменения в ядрах (появляются множественные базофильные включения округлой или овальной формы).

Вирусный антиген в поражённых клетках выявляется с помощью НМФА через 24–48 ч после заражения в виде многочисленных очагов свечения. На более поздней стадии (через 4 сут) светящиеся гранулы появляются также и в цитоплазме. Кроме того, проводят серодиагностику с помощью ИФА [2].

Профилактика и меры борьбы сходны с другими парвовирусными инфекциями. Соблюдение общих ветеринарно-санитарных мероприятий и использование свободных от вирусоносителей популяций крыс. Животные поражённых партий выбраковываются [1].

Литература

1. *Сидорчук А.А., Глушков А.А.* Инфекционные болезни лабораторных животных: Учеб. пособие. — СПб.: Лань, 2009. — 128 с.
2. *Baker D.G.* Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research // Clin. Microbiol. Reviews. — 1998. — V. 11. — № 2. — P. 231–266.
3. *Coleman G.L., Jacoby R.O., Bhatt P.N. et al.* Naturally occurring lethal parvovirus infection in juvenile and young adult rats // Vet. Pathol. — 1983. — V. 20. — P. 44–45.
4. *Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al.* Virus taxonomy. — Elsevier academic press, 2005. — 1259 p.
5. *MacLachlan N.J.* Fenner's veterinary virology. — 4th ed. — Elsevier academic press, 2011. — 507 p.
6. *National* Research Council. Infectious diseases of mice and rats: a report of the Institute of Laboratory

Animal Resources Committee on Infectious Diseases of Mice and Rats. — Washington: National Academy Press, 1991. — 131 p.
7. Nicklas W., Kraft V., Meyer B. Contamination of transplantable tumors, cell lines, and monoclonal antibodies with rodent viruses // Lab. Anim. Sci. — 1993. — V. 43. — P. 296–300.
8. *Schuster G.S., Caughman G.B., O'Dell N.L.* Altered lipid metabolism in parvovirus-infected cells // Microbios. — 1991. — V. 66. — P. 143–155.

2.4.1.8.3. Вирусная лейкемия мышей (см. пар. 1.2.2.5.12)

(*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)

Лейкемия мышей — энзоотически проявляющаяся болезнь, характеризующаяся формированием различных форм лейкозов и лимфосарком.

Этиология. Вирусы, вызывающие онкологические заболевания у мышей, входят в сем. *Retroviridae* подсем. *Orthoretrovirinae* [4]. Данные вирусы были обнаружены ещё в 1920–1930 гг. Почти вся информация, накопленная при изучении этих вирусов, была получена с помощью биологических титрований на мышах или крысах, причём об активности вируса судили по развитию лейкоза, спленомегалии или по образованию колоний в селезёнке. Все штаммы вирусов лейкоза прошли многочисленные серийные пассажи на мышах. Каждый исследователь, идентифицировавший и выделивший вирус, давал ему свое имя: Gross (1957), Friend (1957), Moloney (1960), Rausher (1962). В настоящее время известны несколько специфических онкогенных вирусов, изолированных из различных опухолей мышей и крыс, которые по морфологии вирионов разделяются на B- и C-типы [2]. Вирионы B-типа, основным представителем которых является вирус опухоли молочных желёз (MTV), трансформируют клетки эктодермального происхождения. Основной структурный белок вирионов B-типа представлен гликопротеином с молекулярной массой 52 кДа [6, 7].

Онковирусы мышей C-типа (MuLV) имеют размеры около 100 нм, плотное ядро и двойную оболочку с едва заметными поверхностными шипами. Вирусные белки: MA (15 кДа), p12 (12 кДа), CA (30 кДа), NC (10 кДа), PR (14 кДа), RT (80 кДа), IN (46 кДа), SU (70 кДа), TM (15 кДа) [4, 5].

В зависимости от влияния MuLV C-типа на определённые ткани животных их подразделяют на несколько групп (табл. 2.4.12).

По способности репродуцироваться в гомологичных и гетерологичных клетках вирусы типа C мышей (MuLV) делят на четыре группы: 1) N-тропные, способные к репродукции в клетках мышей линии NIH; 2) B-тропные, репродуцирующиеся в клетках мышей линии BALB/c; 3) NB-тропные, репродуцирующиеся в клетках мышей обеих линий; 4) ксенотропные, способные к репликации в гетерогенных клетках (кролика, крысы). Чувствительность клеток к вирусам типа C, по-видимому, контролируется геном Fvl [3].

Таблица 2.4.12

Классификация вирусов лейкоза мышей

Класс	Автор	Орган	Клетка	Тип лейкоза	Продолжительность латентного периода, сут
I	Гросс	Вилочковая железа	Лимфобласт	Лимфоидная лейкемия	60
	Граффи, Молони	Селезёнка	Миелобласт	Миелоидная лейкемия	120
	Кэплен, Рич	Селезёнка, лимфатические узлы	Ретикулярная клетка	Ретикулярная саркома	200
II	Эбельсон	Костный мозг	Стволовая клетка	Гемоцитобластоз	15
III	Френд, Раушер	Селезёнка	Эритробласт	Эритробластоз	3
IV	Харвей, Молони	Соединительная ткань	Мезенхимальные клетки	Фибросаркома	3

По способности вызывать первичную реакцию в инфицированном хозяине вирусы типа С разделены на три категории: 1) лейкемические вирусы (MuLV); 2) вирусы, вызывающие локусы в селезёнке (SFFV); 3) мышиные саркоматозные вирусы (MSV). Лимфатическую лейкемию в основном индуцируют MuLV, которые способны реплицироваться в различных тканях, но не могут их трансформировать. Вирусы SFFV выделены в лабораториях Френд, Раушера и Попе, легко трансформируют гемопоэтические клетки в костном мозге и селезёнке. Эти вирусы высоколетальны, но дефектны и реплицируются только в присутствии вируса-помощника.

Вирус саркомы мышей (MSV) вызывает характерные опухоли у мышей и способен трансформировать клетки, но также дефектен. Биологический эффект проявляется только в присутствии вируса-помощника — MuLV. Клетки, трансформированные MSV, разделяются на два класса: 1) непродуцирующие, не освобождающие вирусных частиц и негативные по gs-антигену; 2) саркомопозитивные, лейкемиянегативные (S^+/L^-) клетки, содержащие геном саркоматозного вируса, продуцирующие gs-антиген и незначительное количество вирусных частиц [8].

В оболочке вирусов лейкемии мышей (MuLV-F), кошек (FeLV-T), саркомы кошек (FeSV-st) и эндогенном вирусе крыс (NWR-1) имеются общие антигены. Так, вирусы MuLV-F и FeLV-T содержат общие поверхностные антигены, вирус FeSV-st, продуцируемый клетками крысиной опухоли, имеет общие поверхностные антигены с эндогенным вирусом Kpbic (NWR-l) [2].

Кроме указанных вирусов, адаптированных к клеточным системам, от мышей выделены эндогенные вирусы типа С (из спонтанных или индуцированных первичных опухолей и из нормальных неопластических клеток в культуре). Так, из клеток мышей линии BALB/c удалось выделить два эндогенных вируса типа С: N-тропный BALB-1 и ксенотропный BALB-2 [2, 8].

Эндогенные вирусы типа С, как правило, вообще не обладают онкогенным потенциалом либо обладают им в очень слабой степени. В настоящее время биологическую функцию этих вирусов сводят к тому, что они либо выполняют определённую физиологическую роль в развитии опухоли путём регулирования процессов узнавания клеток и их дифференцировки, либо обусловливают частичную резистентность клеток к суперинфекции экзогенными вирусами.

Эпизоотологические данные. Болезнь регистрируется в питомниках и виварiях как спонтанная инфекция, причём чаще у определённых линий мышей, особо чувствительных к данной инфекции. Так, например, у высоколейкозных линий мышей AKR на ранних стадиях эмбрионального развития свободный вирус не обнаруживается, но он появляется спонтанно при культивировании клеток эмбрионов. На поздних стадиях эмбриогенеза инфекционный вирус отмечается у большинства эмбрионов, и его титр достигает высокого уровня в первые 2 нед. после рождения. Большинство мышей заболевают лейкозом в течение первых 10 мес. жизни, причём существенную роль в патогенезе заболевания отводится тимусу. Тимэктомия предотвращает развитие лимфолейкоза под влиянием имеющегося в организме вируса, при этом сколько-нибудь заметного снижения иммунокомпетентности не происходит. Трансплантация таким оперированным животным культуры ретикулярных клеток тимуса восстанавливает их способность заболевать лейкозом. Однако у многих мышей даже с интактным тимусом вирус лейкоза месяцами циркулирует в крови, не вызывая самого лейкоза [5].

У низколейкозных мышей, относящихся к линиям C57BL и BALB/c, инфекционный вирус не проявляется в течение всей жизни, т.е. «инфекция» носит латентный, а не персистентный характер и передаётся последующим поколениям. На ранних стадиях развития эмбриона мышей линии BALB/c выявляется gs-антиген, а у некоторых особей этой линии вирус проявляется, но лишь по мере старения животных, у части таких животных возникает лейкоз [2].

Возбудитель может передаваться новорождённым вертикально и через молоко [1].

Клиническая картина и патологоанатомические изменения. В зависимости от вызывающего болезнь вируса данной группы клинико-патологические изменения весьма варьируют. В начальной стадии заболевания наблюдают

сильный эритро- и лимфопоэз в клетках селезёнки (спленомегалию), формирование крупных неоплазм, в дальнейшем, наоборот, повышается количество трансформированных клеток. Имеют место лимфатическая и ретикулоклеточная лейкопения, с увеличением селезёнки и печени. Лейкемия сопровождается эритробластозом. Развиваются лимфо- и ретикулоклеточная саркомы. В других случаях развиваются миелоидная лейкемия, анапластические саркомы и ангиомы. При этом в патологический процесс могут вовлекаться тимус и лимфоузлы. На фоне иммуносупрессии до половины животных могут погибнуть в течение 4 нед. [1].

Диагностика. Диагностика включает проведение вирусологических, патолого-анатомических и гистологических исследований [1].

Профилактика и меры борьбы. Профилактика сводится к общим ветеринарно-санитарным мероприятиям и использованию свободных от вирусоносителей популяций мышей. Животные поражённых партий выбраковываются [1].

Литература

1. *Сидорчук А.А., Глушков А.А.* Инфекционные болезни лабораторных животных: Учеб. пособие. — СПб.: Лань, 2009. — 128 с.
2. *Baker D.G.* Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research // Clin. Microbiol. Rev. — 1998. — V. 11. — № 2. — P. 231–266.
3. *Boot R., van Herck H., van der Logt J.* Mutual viral and bacterial infections after housing rats of various breeders within an experimental unit // Lab. Anim. — 1996. — V. 30. — P. 42–45.
4. *Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al.* Virus taxonomy. — Elsevier academic press, 2005. — 1259 p.
5. *MacLachlan N.J.* Fenner's veterinary virology. — 4th ed. — Elsevier academic press, 2011. — 507 p.
6. *Matsuzawa A., Nakano H., Yoshimoto T. et al.* Biology of mouse mammary tumor virus (MMTV) // Cancer Lett. — 1995. — V. 90. — P. 3–11.
7. *Nabarra B., Desaymard C., Wache A.C. et al.* Mouse mammary tumor virus production by thymic epithelial cells in vivo // Europ. J. Immunol. — 1996. — V. 26. — P. 2724–2730.
8. *National* Research Council. Infectious diseases of mice and rats. A report of the Institute of Laboratory Animal Resources Committee on Infectious Diseases of Mice and Rats. — Washington: National Academy Press, 1991. — 131 p.

2.4.1.8.4. Цитомегаловирусная инфекция мышей и крыс (см. пар. 1.2.1.2.2) (*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)

Этиология. Цитомегаловирус мышей {1, 2} (MuHV-{1, 2} — murid herpesvirus {1, 2}) относится к сем. *Herpeviridae* подсем. *Betaherpesvirinae* рода *Muromegalovirus*. Для этих вирусов характерен длительный цикл репликации и медленный рост в культуре [14].

Эпизоотология. Основным резервуаром вируса в природе являются дикие мыши и крысы, у которых он обнаруживается главным образом в подчелюстных слюнных железах [17]. Локализация вируса в колониях лабораторных животных намного меньше. Однако в питомниках и виварiях необходим постоянный контроль данной инфекции, так как у заражённых животных вирус постоянно выделяется со слюной [3]. Также был описан вертикальный путь передачи вируса [24]. Помимо слюнных желёз в латентном состоянии вирус может находиться в почках, предстательной и поджелудочной железах, яичках, сердце, печени, лёгких, в селезёнке, в нейронах коры головного мозга и гиппокампа. Присутствие вируса в различных тканях напрямую зависит от степени вирусной репликации во время острой инфекции [5, 15, 19, 24]. В природе инфекция носит субклинический характер.

Патогенез и клиническая картина. Патологические изменения ограничиваются наличием внутриядерных включений в эпителии слюнных желёз [3]. При экспериментальном заражении лабораторных мышей было также обнаружено воспаление коры надпочечников [20].

Новорождённые и ослабленные мыши и крысы более восприимчивы к инфекции, чем зрелые особи [8, 17]. В работе L.S. Lathbury и соавт. (1996), было показано, что мыши линии BALB/c более восприимчивы к инфекции, чем мыши линий C57BL/10 и CBA/CaH [12]. В то же время C.A. Dangler и соавт. (1995) установили, что при инфицировании мышей линии C57BL/6 MuHV воспаление восходящей части аорты и лёгочной артерии носит более серьёзный характер, чем у мышей линии BALB/c [7].

В формировании иммунитета против цитомегаловирусной инфекции мышей и крыс главную роль играют $CD8^+$-Т- и NK-клетки [12, 18]. МАТ к белкам MuHV обладают перекрёстной реактивностью с белками хозяина, вызывая аутоиммунные реакции [13]. При экспериментальном заражении мышей вирусом MuHV-1 наблюдается значительное изменение различных показателей иммунной системы. Происходит угнетение продукции АТ и ИФН, снижение пролиферации лимфоцитов и активности CTL. Кроме того, наблюдается тромбоцитопения: формирование аутоантител, направленных к кардиомиоцитам. На фоне значительного снижения иммунитета повышается восприимчивость к различным оппортунистическим инфекциям и активизация условно-патогенной микрофлоры (например, *Toxoplasma gondii*) [10, 17, 23].

MuHV-2 инфицирует преимущественно диких крыс. О случаях заражения вирусом MuHV-2 лабораторных крыс не сообщалось [4, 17]. Биология и патофизиология цитомегаловирусной инфекции крыс та же, что и при инфекции MuHV-1. При экспериментальной инфекции MuHV-2 нарушаются функции макрофагов и различных субпопуляций лимфоцитов, развиваются признаки коллагениндуцированного артрита, происходит воспаление сосудистой стенки и повышение пролиферации клеток гладкой мускулатуры и утолщение интимы аорты [11, 17, 21].

Диагностика. Основывается на клинических признаках и взятии биопробы.

Профилактика и меры борьбы. Для профилактики проводят ветеринарно-санитарные мероприятия. При установлении диагноза целесообразна полная замена поголовья. Лечение не проводится [1].

2.4.1.8.5. Тимическая инфекция мышей (см. пар. 1.2.1.2.2)

(*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)

Этиология и эпизоотология. О данной инфекции известно относительно мало из-за неспособности культивировать вирус *in vitro*. Вызывается герпесвирусом мышей 3 (MuHV-3 — murid herpesvirus 3), который является неклассифицированным представителем сем. *Herpesviridae*. Передача вируса осуществляется через прямой контакт [22], а также с молоком матери [16].

Патогенез. Природная инфекция у взрослых особей протекает без клинических проявлений. У новорождённых мышат тимическая инфекция приводит к некрозу тимуса, лимфатических узлов и селезёнки с последующей гибелью животного [3]. Вилочковая железа — основная мишень для вируса MuHV-3. Вирус поражает лимфоциты, ретикулярные клетки эпителия и макрофаги тимуса. При экспериментальном инфицировании лабораторных животных было показано, что вирус MuHV-3 приводил к специфическому лизису CD41/CD81 и CD41/CD82 лимфоцитов [2]. Так же, как MuHV-{1, 2}, MTV персистирует в слюнных железах заражённого животного. Было показано, что при инфицировании экспериментальных животных вирус снижает способность Т-клеток реагировать на конканавалин А и фитогемагглютинин [6].

Диагностика. Основана на взятии биопробы у новорождённых мышей.

Профилактика и меры борьбы. Профилактика сводится к общим ветеринарно-санитарным мероприятиям и использованию свободных от вирусоносителей популяций мышей. Животные поражённых партий выбраковываются [1].

Литература

1. *Сидорчук А.А., Глушков А.А.* Инфекционные болезни лабораторных животных: Учеб. пособие. — СПб.: Лань, 2009. — 128 с.
2. *Athanassious R., Lussier G.* Mouse thymic virus infection: ultrastructural and immunocytochemical studies of infected thymus cells // J. Exp. Anim. Sci., 1992. — V. 35. — P. 63–70.
3. *Baker D.G.* Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research // Clin. Microbiol. Rev. — 1998. — V. 11. — № 2. — P. 231–266.
4. *Bruggeman C.A., Meijer H., Dormans P.H. et al.* Isolation of a cytomegalovirus-like agent from wild rats // Arch. Virol. — 1982. — V. 73. — P. 231–241.
5. *Collins T., Pomeroy C., Jordan M.C.* Detection of latent cytomegalovirus DNA in diverse organs of mice // J. Infect. Dis. — 1993. — V. 168. — P. 725–729.

6. *Cross S.S., Morse H.C., Asofsky R.* Neonatal infection with mouse thymic virus. Differential effects on T cells mediating the graftversus-host reaction // J. Immunol. — 1976. — V. 117. — P. 635–638.
7. *Dangler C.A., Baker S., Kariuki Njenga M. et al.* Murine cytomegalovirus-associated arteritis // Vet. Pathol. — 1995. — V. 32. — P. 127–133.
8. *Duan Y., Atherton S.S.* Immunosuppression induces transcription of murine cytomegalovirus glycoprotein H in the eye and at non-ocular sites // Arch. Virol. — 1996. — V. 141. — P. 411–423.
9. *Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al.* Virus taxonomy. — Elsevier academic press, 2005. — 1259 p.
10. *Goetz L., Pomeroy C.* Impact of prophylactic ganciclovir on bronchoalveolar lavage lymphocyte numbers and phenotypes in murine cytomegalovirus-induced reactivation of Toxoplasma pneumonia // J. Lab. Clin. Med. — 1996. — V. 128. — P. 384–391.
11. *Koskinen P., Lemstrom K., Bruning H. et al.* Cytomegalovirus infection induces vascular wall inflammation and doubles arteriosclerotic changes in rat cardiac allografts // Transplant. Proc. — 1995. — V. 27. — P. 574–575.
12. *Lathbury L.J., Allan J.E., Shellam G.R. et al.* Effect of host genotype in determining the relative roles of natural killer cells and T cells in mediating protection against murine cytomegalovirus infection // J. Gen. Virol. — 1996. — V. 77. — P. 2605–2613.
13. *Lawson C.M., O'Donoghue H.L., Farrell H.E. et al.* Murine anti-cytomegalovirus monoclonal antibodies with autoreactivity // Immunology. — 1991. — V. 72. — P. 426–433.
14. *MacLachlan N.J.* Fenner's veterinary virology. — 4th ed. — Elsevier academic press, 2011. — 507 p.
15. *Mitchell B.M., Leung A., Stevens J.G.* Murine cytomegalovirus DNA in peripheral blood of latently infected mice is detectable only in monocytes and polymorphonuclear leukocytes // Virology. — 1996. — V. 223. — P. 198–207.
16. *Morse S.S.* Mouse thymic necrosis virus: a novel murine lymphotropic agent // Lab. Anim. Sci. — 1987. — V. 37. — P. 717–725.
17. *National* Research Council. Infectious diseases of mice and rats: a report of the Institute of Laboratory Animal Resources Committee on Infectious Diseases of Mice and Rats. — Washington: National Academy Press, 1991. — 131 p.
18. *Orange J.S., Wang B., Terhorst C. et al.* Requirement for natural killer cell-produced interferon gamma in defense against murine cytomegalovirus infection and enhancement of this defense pathway by interleukin 12 administration // J. Exp. Med. — 1995. — V. 182. — P. 1045–1056.
19. *Pollock J.L., Virgin H.W.* Latency, without persistence, of murine cytomegalovirus in the spleen and kidney // J. Virol. — 1995. — V. 69. — P. 1762–1768.
20. *Price P., Olver S.D., Silich M. et al.* Adrenalitis and the adrenocortical response of resistant and susceptible mice to acute murine cytomegalovirus infection // Europ. J. Clin.Invest. — 1996. — V. 26. — P. 811–819.
21. *Stals F.S., Steinhoff G., Wagenaar S.S. et al.* Cytomegalovirus induces interstitial lung disease in allogeneic bone marrow transplant recipient rats independent of acute graft-versus-host response // Lab. Invest. — 1996. — V. 74. — P. 343–352.
22. *Sydora B.C., Jamieson B.D., Ahmed R. et al.* Intestinal intraepithelial lymphocytes respond to systemic lymphocytic choriomeningitis virus infection // Cell. Immunol. — 1996. — V. 167. — P. 161–169.
23. *Thale R., Szepan U., Hengel H. et al.* Identification of the mouse cytomegalovirus genomic region affecting major histocompatibility complex class I molecule transport // J. Virol. — 1995. — V. 69. — P. 6098–6105.
24. *Tsutsui Y., Kashiwai A., Kawamura N. et al.* Prolonged infection of mouse brain neurons with murine cytomegalovirus after pre- and perinatal infection // Arch. Virol. — 1995. — V. 140. — P. 1725–1736.

2.4.1.8.6. Лимфоцитарный хориоменингит мышей (см. пар. 1.2.2.5.1 и 2.3.11.1.1.1)

(*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)

Лимфоцитарный хориоменингит — эпизоотическая трансплацентарная инфекционная болезнь преимущественно мышей, передающаяся человеку, характеризующаяся поражением ЦНС, в особенности мозговых оболочек и сосудистых сплетений [1].

Этиология. Возбудителем болезни является РНК-содержащий вирус лимфоцитарного хориоменингита (LCMV — Lymphocytic choriomeningitis virus) из сем. *Arenaviridae* рода *Arenavirus* [6]. Вирус впервые был выделен Армстронгом и Лилли в 1934 г. от больного серозным менингитом. LCMV способен длительно находиться в организме грызунов — естественных хозяев — и обусловливать персистирующую инфекцию при вертикальной передаче потомству, вследствие чего возникает устойчивое вирусоносительство, характеризующееся вирусемией и вирусурией, что поддерживает циркуляцию вируса в популяции грызунов [2]. Возбудитель хорошо культивируется в боль-

шинстве клеточных культур с выраженным ЦПД и РКЭ [6, 8].

Эпизоотологические данные. Болезнь широко распространена как среди диких мышей, так и в питомниках лабораторных животных. Кроме мышей, к возбудителю восприимчивы обезьяны, хомяки, морские свинки. Болезнь может передаваться людям, особенно через заражённых хомяков [1]. Источник возбудителя инфекции — больные и вирусоносители. Возбудитель инфекции передаётся вертикально и горизонтально. Мыши выделяют вирус с носовым секретом, семенной жидкостью, молоком, мочой и калом [10]. Возбудитель может распространяться воздушно-капельным путём, в передаче участвуют членистоногие: комары, постельные клопы, вши. Здоровые животные заражаются в результате прямого контакта, через укусы, молоко, при половом контакте. У мышей, заразившихся внутриутробно, часто наблюдаются в результате иммунологической толерантности бессимптомная инфекция и носительство, а при заражении молодых и взрослых мышей — острое заболевание с поражением ЦНС, обычно заканчивающееся летально [2, 12].

Клиническая картина и патогенез. Инкубационный период длится 5–7 сут, а иногда может продолжаться до 12 сут. Клинические признаки болезни, за исключением внутриутробно заражённых животных, у которых симптомы вообще отсутствуют, в целом разнообразны, но чаще проявляются в виде поражения нервной системы. Шерсть становится взъерошенной, животные худеют, появляются дрожь и клонические конвульсии и судороги, при наличии которых через 1–3 сут животные могут погибнуть. Иногда наблюдаются сгорбленная осанка и формирование асцита [2]. Характерный признак — при поднятии животного за хвост появляются дрожание и судороги задних конечностей [1].

Со стороны иммунной системы имеет место гиперактивация В-клеток, включая производство патологического количества анти-LCMV АТ и лимфоидную гиперплазию. И наоборот, активность Т-клеточного звена иммунитета резко снижается [3]. При внутриутробном заражении наблюдается формирование иммунологической толерантности, приводящей к хронизации болезни с формированием лимфатической инфильтрации и васкулитов.

При экспериментальном заражении животных было установлено увеличение уровней ICAM-1 и других молекул адгезии в сыворотке крови мышей [4, 9]. Существенно изменяются уровни ИЛ-2, ИЛ-12, ИФН-γ [5, 14]. Развиваются гемолитические анемии и повышается восприимчивость животных к другим патогенам [13].

Заболевание заканчивается гибелью или выздоровлением, после которого формируется иммунитет.

Патологоанатомические изменения. При вскрытии трупов животных существенных изменений не находят, хотя часто могут иметь место серозный перитонит и гепатит [7]. При гистологических исследованиях отмечают инфильтрацию мозговых оболочек, сосудистых сплетений и стенок сосудов лимфоидными клетками, плазмоцитами, макрофагами и другими клетками. Местами обнаруживаются участки узелкового глиоза. Встречается инфильтрация лимфоидными клетками в почках (гломерулонефрит), слюнных и поджелудочной железах. В коже и хориоидальном сплетении также отмечаются гиперемия и клеточная инфильтрация. Регистрируют некроз клеток печени и лимфоидных тканей [11, 13].

Диагностика. Диагноз на основе гистологических исследований ставится при обнаружении клеточных инфильтратов в хориоидальном сплетении [2]. Вирусологическим исследованием вирус обнаруживают в мозге, эритроцитах крови, селезёнке, лёгких и в моче. Идентификацию вируса проводят в РН на мышах. Чувствительными методами диагностики и идентификации являются также РСК, непрямой РГА и непрямой РТГА. Проводят биопробу на морских свинках или мышах при заражении их суспензией головного мозга. Для экспресс-диагностики используют ИФА и МФА (препараты-отпечатки готовят из головного мозга, печени, лёгких и почек) [1].

Профилактика и меры борьбы. Для специфической профилактики лимфоцитарно-

го хориоменингита мышей разрабатываются вакцины, которые могут быть использованы в условиях домашнего содержания грызунов. Однако вакцинопрофилактика в условиях лабораторных виварием неактуальна. Проводят уничтожение как больных животных с последующей дезинфекцией в помещениях, так и переносчиков — диких грызунов и членистоногих (дератизацию и дезинсекцию). После чего завозится новое поголовье мышей с проведением предварительного карантина [1].

Литература

1. *Сидорчук А.А., Глушков А.А.* Инфекционные болезни лабораторных животных: Учеб. пособие. — СПб.: Лань, 2009. — 128 с.
2. *Baker D.G.* Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research // Clin. Microbiol. Rev. — 1998. — V. 11. — № 2. — P. 231–266.
3. *Borrow P., Evans C.F., Oldstone M.B.* Virus-induced immunosuppression: immune system-mediated destruction of virus-infected dendritic cells results in generalized immune suppression // J. Virol. — 1995. — V. 69. — P. 1059–1070.
4. *Christensen J.P., Johansen J., Marker O. et al.* Circulating intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) as an early and sensitive marker for virus-induced T cell activation // Clin. Exp. Immunol. — 1995. — V. 102. — P. 268–273.
5. *Cousens L.P., Orange J.S., Biron C.A.* Endogenous IL-2 contributes to T-cell expansion and IFN-gamma production during lymphocytic choriomeningitis virus infection // J. Immunol. — 1995. — V. 155. — P. 5690–5699.
6. *Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al.* Virus taxonomy. — Elsevier academic press, 2005. — 1259 p.
7. *Gossmann J., Lohler J., Utermohlen O. et al.* Murine hepatitis caused by lymphocytic choriomeningitis virus. II. Cells involved in pathogenesis // Lab. Invest. — 1995. — V. 72. — P. 559–570.
8. *MacLachlan N.J.* Fenner's veterinary virology. — 4th ed. — Elsevier academic press, 2011. — 507 p.
9. *Marker O., Scheynius A., Christensen J.P. et al.* Virus-activated T cells regulate expression of adhesion molecules on endothelial cells in sites of infection // J. Neuroimmunol. — 1995. — V. 62. — P. 35–42.
10. *National* Research Council. Infectious diseases of mice and rats: a report of the Institute of Laboratory Animal Resources Committee on Infectious Diseases of Mice and Rats. — Washington: National Academy Press, 1991. — 131 p.
11. *Pearce B.D., Steffensen S.C., Paoletti A.D. et al.* Persistent dentate granule cell hyperexcitability after neonatal infection with lymphocytic choriomeningitis virus // J. Neurosci. — 1996. — V. 16. — P. 220–228.
12. *Percy D.H., Barthold S.W.* Pathology of laboratory rodents and rabbits. — Ames, Iowa: Iowa State University Press, 1993. — 324 p.
13. *Rai S.K., Cheung D.S., Wu M.S. et al.* Murine infection with lymphocytic choriomeningitis virus following gastric inoculation // J. Virol. — 1996. — V. 70. — P. 7213–7218.
14. *Utermohlen O., Dangel A., Tarnok A. et al.* Modulation by gamma interferon of antiviral cell-mediated immune responses in vivo // J. Virol. — 1996. — V. 70. — P. 1521–1526.

2.4.1.8.7. Полиомавирусная инфекция мышей и крыс (см. пар. 1.2.1.3.11)

(*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Баландина М.В., Алипер Т.И.*)

Полиомавирусная инфекция — инфекция животных, при которой могут формироваться множественные опухоли, особенно у лабораторных животных.

Этиология. Сем. *Polyomaviridae* содержит единственный род *Polyomavirus*, который включает вирусы, специфически инфицирующие человека, приматов, птиц, мышей, крыс, хомяков, лошадей, кроликов и КРС [4, 5].

Эпизоотология и патогенез. Полиомавирусы известны как мелкие опухолевые вирусы. Эти вирусы могут трансформировать клетки первичной культуры, превращая их в перевиваемые линии, и вызывать опухоли у животных.

Около 60% сывороток КРС, включая сыворотки эмбрионов и новорождённых телят, содержат полиомавирус КРС, который хорошо размножается в культуре клеток почки обезьян. В Голландии около 60% ветеринарных работников имеют АТ к этому вирусу [2].

Полиомавирус мыши был открыт Л. Гроссом в 1953 г. Инфекция хорошо изучена у мышей. Новорождённых иммунодефицитных мышей экспериментально заражали полиомавирусами. При этом у них формировалась мультисистемная инфекция с цитолитической репликацией вируса в различных органах. Если мыши выживали, то у них возникали очаги трансформированных клеток, что вело к формированию различных по гистологической структуре опухолей, включая опухоли мезенхимы и эпите-

лия. Опухоли кожи напоминают папилломы с репликацией вируса в кератинизированном эпителии. Отличие их состоит в том, что в трансформированных клетках нет реплицирующегося вируса [3].

В естественных условиях новорождённые мыши защищены от инфицирования благодаря материнским антителам. Заражение происходит лишь тогда, когда уровень материнских антител начинает снижаться. Однако инфекция протекает субклинически без образования опухолей. Вирус персистирует в организме животного и выделяется с мочой. Эта особенность протекания субклинической инфекции (при которой вирус выделяется с мочой) характерна для многих полиомавирусов [6].

К-вирус — ещё один представитель семейства полиомавирусов. Он также специфически инфицирует мышей и более известен как «мышиный пневмотрофный вирус». Вызывает интерстициальную пневмонию с пролиферацией клеток эпителия. Это наблюдается, когда у новорождённых иммунодефицитных мышат развиваются диссеминированные инфекции. Подобно другим полиомавирусам, К-вирус может хронически выделяться с мочой. Полиомавирусы и К-вирус, по существу, отсутствуют в природных колониях мышей. Вместе с тем известны случаи неосторожного (ятрогенного) заражения лабораторных мышей при экспериментальном изучении полиомавирусов. Это особенно важно для линий иммуносупрессорных мышей, таких как Nude. У данной линии бестимусных мышей при заражении полиомавирусной инфекцией происходит быстрое развитие злокачественных опухолей, что приводит к смерти большого числа мышей [2, 3].

Лабораторные крысы также чувствительны к полиомавирусной инфекции. У линий бестимусных иммунодефицитных крыс в респираторном эпителии лёгких и слюнных железах образуются внутриядерные включения. В конечном счёте у заражённых крыс формируется интерстициальная пневмония, которая приводит к гибели животных [5].

Диагностика. Методы диагностики сводятся к реакциям РТГА, РСК, а также к исследованию внутриядерных включений эндотелиальных клеток [1].

Профилактика и меры борьбы. Профилактика сводится к общим ветеринарно-санитарным мероприятиям и использованию свободных от вирусоносителей популяций мышей. Животные поражённых партий выбраковываются [1].

Литература

1. *Сидорчук А.А., Глушков А.А.* Инфекционные болезни лабораторных животных: Учеб. пособие. — СПб.: Лань, 2009. — 128 с.
2. *Baker D.G.* Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research // Clin. Microbiol. Rev. — 1998. — V. 11. — № 2. — P. 231–266.
3. *Boot R., van Herck H., van der Logt J.* Mutual viral and bacterial infections after housing rats of various breeders within an experimental unit // Lab. Anim. — 1996. — V. 30. — P. 42–45.
4. *Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al.* Virus taxonomy. — Elsevier academic press, 2005. — 1259 p.
5. *MacLachlan N.J.* Fenner's veterinary virology. — 4th ed. — Elsevier academic press, 2011. — 507 p.
6. *National* Research Council. Infectious diseases of mice and rats: a report of the Institute of Laboratory Animal Resources Committee on Infectious Diseases of Mice and Rats. — Washington: National Academy Press, 1991. — 131 p.

2.4.1.8.8. Парагрипп мышей (инфекция вирусом Сендай) (см. пар. 1.2.2.1.2) (*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)

Инфекция вирусом Сендай — высококонтагиозная, плохо контролируемая, чаще субклиническая болезнь мышей, особенно в питомниках, проявляющаяся поражением респираторного тракта и высокой летальностью [2].

Этиология. Вирус Сендай был открыт в 1952 г. N. Kuroga (г. Сендай, Япония) при попытке выделить на мышах респираторные вирусы из суспензии лёгочной ткани больного, погибшего от пневмонии [6].

Вирус Сендай является вирусом парагриппа 1 из рода *Paramyxovirus* сем. *Paramyxoviridae*. Вирусные частицы сферической формы (150–250 нм), имеют спиралевидный нуклеокапсид

и оцРНК. Все известные штаммы вируса Сендай гомологичны в антигенном отношении [4, 13].

Вирус культивируется на РКЭ, культуре клеток ВНК-21 и на первичной культуре клеток почки обезьяны. Инактивируется при УФ-облучении, нагревании выше 37 °С и при обработке различными органическими растворителями.

Эпизоотологические данные. Инфекция вирусом Сендай у мышей впервые описана в Японии в 1954 г. H.F. Fukumi и соавт.

В 1968 г. Degre и Glasgow опубликовали первую серию работ, в которых было продемонстрировано, что инфекция вирусом Сендай повышает восприимчивость мышей к бактериальным инфекциям респираторного тракта.

В 1978 г. Parker и соавт. установили, что 24 линии мышей восприимчивы к данной инфекции. Кроме того, было показано, что $^{2}/_{3}$ колоний мышей, крыс и хомяков в США инфицированы вирусом Сендай.

Вирус Сендай — один из немногих вирусов, который в естественных условиях может вызывать у мышей тяжёлое респираторное заболевание с высокой смертностью. Крысы, хомяки, морские свинки также могут быть инфицированы, однако заболевание у них протекает субклинически.

Источником возбудителя инфекции служат больные и переболевшие животные. Основные пути передачи вируса — аэрогенный (воздушно-капельный) и контактный.

Клиническое заболевание наблюдается у иммунокомпетентных животных, с различной степенью заболеваемости и смертности, которая напрямую зависит от штамма, иммунологического статуса и возраста мышей. Так, у более взрослых и генетически резистентных к данной инфекции мышей развивается менее тяжёлая форма заболевания, поскольку вирус не успевает достигнуть нижних отделов дыхательного тракта до формирования иммунного ответа [3, 8].

Восприимчивость различных линий мышей к инфицированию вирусом Сендай широко варьирует. Наиболее чувствительны к заражению мыши линий 129/ReJ, 129/J, S-nu/nu (Swiss nude), DBA/1J и DBA/2J, в то время как мыши линий A/HeJ, A/J, SWR/J, C57BL/1OSn и BALB/c менее восприимчивы. Линии мышей SJL/J, RF/J, C57BL/6J и S полностью резистентны к данной инфекции [10].

Клиническая картина. У мышей в естественных условиях наблюдают две формы инфекции вирусом Сендай.

1. Энзоотическая (субклиническая). Данная форма инфекции характерна для популяций, уже сталкивавшихся с вирусом. Взрослые мыши имеют активный иммунитет, развившийся после первичного попадания вируса в колонию. Новорождённые мыши защищены материнскими АТ до 4–8-недельного возраста, но после отъёма за короткое время они становятся подвержены инфекции. Выздоровление происходит быстро. Инфекция поддерживается за счёт постоянного поступления в колонию молодых восприимчивых мышей.

2. Эпизоотическая. Развивается при первичном попадании вируса в колонию и за короткое время распространяется во всей популяции. У инфицированных животных наблюдаются взъерошенность шерсти, образование корост на глазах, одышка, чихание, признаки пневмонии, истощение, рассасывание плодов у беременных самок. Высока смертность среди молодняка и мышей-сосунков. Колония мышей восстанавливает свою продуктивность в течение 2 мес. с последующим переходом инфекции в энзоотическую форму [7, 8].

Патогенез. Вирус Сендай обладает тропностью к клеткам цилиндрического эпителия респираторного тракта. Репродукция вируса происходит в эпителии трахеи, бронхов, бронхиол, а также пневмоцитов I и II типов, альвеолярных макрофагах. Наибольшие титры вируса обнаруживают в трахеобронхиальном эпителии на 5–7-е сутки после заражения, затем количество вируса начинает снижаться и к 14-м суткам достигает недетектируемого уровня. Заболевание характеризуется некротизирующим ринитом, трахеитом, бронхиолитом, интерстициальной пневмонией, которая усиливается в течение «иммунной» фазы инфекции вследствие разрушения поражённых вирусом клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами [11].

Диагностика. Лабораторная диагностика основана на изоляции вируса из лёгких, трахеи и головного мозга на культурах клеток (monkey kidney, Vero, BHK-21), а также на РКЭ с последующей индикацией МФА и ОТ-ПЦР. Для серологической диагностики инфекции вирусом Сендай в колониях лабораторных животных широкое распространение получили методы ИФА и МФА. При гистологическом исследовании наблюдают пролиферацию бронхиального эпителия с местным скоплением макрофагов [8, 9, 12].

Профилактика и меры борьбы. Вирус Сендай не персистирует у иммунокомпетентных животных. При обнаружении инфекции в питомнике необходимо быстро ликвидировать инфицированных мышей. Менее эффективными способами предупреждения распространения инфекции в популяции могут быть строгий карантин инфицированных животных, отсаживание из колонии всего молодняка и беременных самок, предотвращение поступления других восприимчивых животных на период 6–8 нед.

В некоторых случаях инфицированные колонии животных могут быть оздоровлены с помощью таких методов редеривации, как кесарево сечение, а также путём трансплантации эмбрионов из матки потенциально инфицированных беременных самок непосредственно перед родами и последующей их подсадки на вскармливание приёмным матерям SPF-статуса (specified pathogens free) [1].

В больших питомниках проводят вакцинацию поголовья мышей, однако высокоэффективных вакцин не разработано. Для контроля инфекции проводят своевременную отсадку молодняка (в возрасте 1–2 мес.) от взрослого поголовья [2, 8, 14].

Литература

1. *Брусенцев Е.Ю., Напримеров В.А., Амстиславский С.Я.* Редеривация как способ очистки лабораторных животных // Вавил. журн. генетики и селекции. — 2011. — Т. 15. — № 1. — С. 102–113.
2. *Сидорчук А.А., Глушков А.А.* Инфекционные болезни лабораторных животных: Учеб. пособие. — СПб.: Лань, 2009. — 128 с.
3. *Baker D.G.* Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research // Clin. Microbiol. Rev. — 1998. — V. 11. — № 2. — P. 231–266.
4. *Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al.* Virus taxonomy. — Elsevier academic press, 2005. — 1259 p.
5. *Fukumi H., Nishikawa F., Kitayama T.A.* A pneumotropic virus from mice causing hemagglutination // Jpn. J. Med. Sci. Biol. — 1954. — V. 7. — P. 345–363.
6. *Kuroya M., Ishida N., Shiratory T.* Newborn virus pneumonitis (type Sendai). II. The isolation of a new virus // Tohoku. J. Exp. Med. — 1953. — V. 58. — № 1. — P. 62.
7. *MacLachlan N.J.* Fenner's Veterinary virology. — 4th ed. — Elsevier academic press, 2011. — 507 p.
8. *National* Research Council. Infectious diseases of mice and rats. A report of the Institute of Laboratory Animal Resources Committee on Infectious Diseases of Mice and Rats. — Washington: National Academy Press, 1991. — 131 p.
9. *Neubauer H., Pfeffer M., Meyer H.* Specific detection of mousepox virus by polymerase chain reaction // Lab. Anim. — 1997. — V. 31. — P. 201–205.
10. *Parker J.C., Whiteman M.D., Richter C.B.* Susceptibility of inbred and outbred mouse strains to Sendai virus and prevalence of infection in laboratory rodents // Infect. Immun. — 1978. — V. 19. — № 1. — P. 123–130.
11. *Robinson T.W.E., Cureton R.J.R., Heath R.B.* The pathogenesis of Sendai virus infection in the mouse lung // J. Med. Microbiol. — 1968. — V. 1. — P. 89–95.
12. *Ryabinin V.A., Shundrin L.A., Kostina E.B. et al.* Microarray assay for detection and discrimination of Orthopoxvirus species // J. Med. Virol. — 2006. — V. 78. — № 10. — P. 1325–1340.
13. *Sakaguchi T., Kiyotani M., Sakaki Y. et al.* A field isolate of Sendai virus: its high virulence to mice and genetic divergence from prototype strains // Arch. Virol. — 1994. — V. 135. — P. 159–164.
14. *Small J.D., New A.E.* Prevention and control of mousepox // Lab. Anim. Sci. — 1981. — V. 31. — № 5. — P. 616–629.

2.4.1.8.9. Инфекционный энцефаломиелит мышей, болезнь Тейлора (Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV) infection) (см. пар. 1.2.2.3.4)

(*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)

Этиология. Заболевание впервые описано в 1937 г. М. Тейлором, когда в колонии лабораторных животных была обнаружена мышь

с признаками паралича задних конечностей [11].

Возбудителем заболевания является РНК-содержащий тейлоровский вирус энцефаломиелита мышей (Theiler's murine encephalomyelitis virus), принадлежащий к сем. *Picornaviridae* роду *Cardiovirus*. Схема организации вирусного генома типична для всех пикорнавирусов. Инактивация вируса происходит при нагревании до 50–55 °С в течение 30 мин, а также при обработке 50% ацетоном или спиртом [4, 9].

На основе отличий в нейровирулентности, антигенности и ряда других характеристик выделены две основные серогруппы данного вируса. Вирусы первой серогруппы (штаммы GDVII и FA) обладают чрезвычайной нейровирулентностью и вызывают острые энцефалиты. Вторая серогруппа, известная как TO (Theiler's original), представлена штаммами TO, DA, BeAn8386 [2, 3].

Первостепенная значимость вируса определяется использованием его в качестве лабораторной модели при изучении полиомиелита, рассеянного склероза и индуцированных вирусами демиелизирующих заболеваний [7, 12].

Эпизоотология. Заболевание встречается в основном у лабораторных мышей, редко — у крыс. Морские свинки и хомяки могут быть латентно инфицированы. Поскольку при естественном заражении поражается слизистая оболочка кишечника, передача вируса осуществляется в основном фекально-оральным путём. Источником возбудителя инфекции являются больные животные и вирусоносители, которые выделяют вирус с калом и мочой [6, 10].

Клинические картина и патогенез. При естественном заражении дикими штаммами вируса из серогруппы TO заболевание у мышей протекает инаппарантно, без видимых клинических признаков. При этом вирус присутствует в малых титрах в слизистой оболочке и содержимом кишечника, а иногда и в мезентеральных лимфатических узлах. В редких случаях (1 на 4–10 тыс. инфицированных животных) развивается клиническая инфекция, сопровождающаяся вялыми параличами задних конечностей. Поражаются чаще молодые мыши в возрасте 6–7 нед., более взрослые обычно устойчивы.

При экспериментальной инфекции основными путями заражения являются и/ц, и/н и и/п. При и/ц-заражении восприимчивых линий мышей (SJL) вирусами серогруппы TO развивается двухфазная инфекция. На ранней стадии (через 3–12 сут после инфицирования) развивается острый полиоэнцефаломиелит, при котором происходит репликация вируса в клетках серого вещества ЦНС. Позднее, через 30–40 сут после заражения, развивается хроническое демиелизирующее заболевание, сопровождающееся обширными поражениями белого вещества головного мозга и инфильтрацией мононуклеарных клеток в спинной мозг. Как следствие происходит прогрессирующая атрофия спинного мозга и утрачивание аксонов. У животных наблюдаются неврологические расстройства (нарушение координации движений, паралич задних конечностей, мышечная спастичность, атаксия, недержание). Через несколько месяцев возможно наступление ремиелизации с дальнейшим развитием процессов, схожих с рассеянным склерозом у людей. Персистентная инфекция у животных может наблюдаться на протяжении 2 лет. Хроническое демиелизирующее заболевание ЦНС у восприимчивых к инфицированию вирусом энцефаломиелита мышей считается одной из лучших экспериментальных моделей для изучения рассеянного склероза.

Однако у резистентных к данной инфекции линий мышей (C57BL/6, B6) наблюдают только острую фазу заболевания и полную элиминацию вируса из организма уже через 3 нед. после инфицирования.

При инфицировании восприимчивых животных вирусами серогруппы GDVII наблюдают развитие острого, быстроразвивающегося энцефаломиелита. Мыши погибают уже через 4–5 сут после заражения. При этом у тех немногих животных, которым удалось выжить, персистенцию вируса в ЦНС не обнаруживали [3, 5, 6, 8, 9].

Диагностика. Лабораторная диагностика основана на серологических методах (РТГА, РН, РСК), результаты которых могут быть подтверждены изоляцией вируса из спинного и головного мозга животных с клиническими

проявлениями заболевания и из содержимого пищеварительного тракта мышей с асимптоматическим течением. Для культивирования вируса в основном используют культуру клеток ВНК-21. При гистологическом исследовании в положительном случае отмечают менингоэнцефалит.

Дифференциальную диагностику проводят в основном от лимфоцитарного хориоменингита (невосприимчивы морские свинки и крысы) [6].

Профилактика и меры борьбы. У переболевших животных формируется иммунитет, однако специфическая профилактика не разработана. Лечение не разработано. Меры борьбы сводятся, как правило, к уничтожению больных мышей и проведению дезинфекции [1].

Литература

1. *Сидорчук А.А., Глушков А.А.* Инфекционные болезни лабораторных животных: Учеб. пособие. — СПб.: Лань, 2009. — 128 с.
2. *Baker D.G.* Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research // Clin. Microbiol. Rev. — 1998. — V. 11. — № 2. — P. 231–266.
3. *Buckwalter M.R., Nga P.T., Gouilh M.A. et al.* Identification of a novel neuropathogenic Theiler's murine encephalomyelitis virus // J. Virol. — 2011. — V. 85. — № 14. — P. 6893–6905.
4. *Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al.* Virus taxonomy. — Elsevier academic press, 2005. — 1259 p.
5. *Lipton H.L., Dal Canto M.C.* Susceptibility of inbred mice to chronic central nervous system infection by Theiler's murine encephalomyelitis virus // Infect. Immun. — 1979. — V. 26. — № 1. — P. 369–374.
6. *National* Research Council. Infectious diseases of mice and rats: a report of the Institute of Laboratory Animal Resources Committee on Infectious Diseases of Mice and Rats. — Washington: National Academy Press, 1991. — 131 p.
7. *Oleszak E.L., Chang J.R., Friedman H. et al.* Theiler's virus infection: a model for multiple sclerosis // Clin. Microbiol. — 2004. — V. 17. — № 1. — P. 174–207.
8. *Sato F., Tanaka H., Hasanovic F. et al.* Theiler's virus infection: Pathophysiology of demyelination and neurodegeneration // Pathophysiol. — 2011. — V. 18. — № 1. — P. 31–41.
9. *Theiler M., Gard S.* Encephalomyelitis of mice: I. Characterisrics and pathogenesis of the virus // J. Exp. Med. — 1940. — V. 72. — № 1. — P. 49–67.
10. *Theiler M., Gard S.* Encephalomyelitis of mice: III. Epidemiology // J. Exp. Med. — 1940. — V. 72. — № 1. — P. 79–90.
11. *Theiler M.* Spontaneous encephalomyelitis of mice, a new virus disease // J. Exp. Med. — 1937. — V. 65. — № 5. — P. 705–719.
12. *Tsunoda I., Fujinami R.S.* Neuropathogenesis of Theiler's murine encephalomyelitis virus infection, an animal model for multiple sclerosis // J. Neuroimmune Pharmacol. — 2010. — V. 5. — № 3. — P. 355–369.

2.4.1.8.10. Эктромелия мышей (оспа мышей) (см. пар. 1.2.1.3.10)

(*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)

Эктромелия, или оспа мышей, — вирусное высококонтагиозное заболевание мышей любого возраста, характеризующееся поражением кожи или внутренних органов.

Этиология. Происхождение эктромелии остаётся загадкой. Известно, что впервые заболевание появилось в колонии лабораторных мышей в Англии в 1930 г. Своё название заболевание получило от др.-греч. εκτρόμα — преждевременное рождение и μελια — часть тела, конечность [14]. Позднее заболевание распространилось по всему миру, но его появление имеет спорадический характер [11].

Этиологическим агентом оспы мышей является ДНК-содержащий вирус эктромелии (ECTV — ectromelia virus,) сем. *Poxviridae* подсем. *Chordopoxvirinae* рода *Orthopoxvirus*. Вирион кирпичеобразной формы (175 × 290 нм) с характерным гантелеобразным нуклеокапсидом и морфологически не отличим от вируса осповакцины [10]. Вирус может достаточно долго сохранять свою жизнеспособность в сухих условиях при комнатной температуре, однако быстро инактивируется при повышенной влажности, устойчив к эфиру и фенолу. Для обеззараживания рекомендуются дезинфектанты, содержащие натрия гипохлорит (100 мкг/мл действующего хлора), пары формальдегида (параформальдегид, 5–10 г/м^3) и йодофоры (150–300 мкг/мл) [5]. Вирус эктромелии культивируется на некоторых клеточных линиях (HeLa, Vero, мышиные фибробласты L929), а также на РКЭ [15].

Генетическое сходство вируса эктромелии мышей с вирусом натуральной оспы обуслови-

ло его использование в качестве лабораторной модели для изучения оспы, а также экзантематозных заболеваний [7, 9].

Первый штамм вируса эктромелии Hampstead был выделен при первом появлении заболевания в 1930 г. Затем было изолировано несколько штаммов при вспышках заболевания с различной степенью тяжести в Европе и США [16, 17]. Наиболее патогенен штамм Moscow (Mos), выделенный В. Соловьёвым и впервые описанный C.H. Andrewes и W.J. Elford в 1947 г. Все штаммы близкородственны в антигенном отношении.

Эпизоотология. Естественными хозяевами вируса являются дикие мыши (*Mus musculus*), у которых имеет место латентная инфекция. В природе несколько видов мышей — *Mus caroli*, *Mus cookii*, *Mus cervicolor popaeus* — высокочувствительны к экспериментальной инфекции [13].

В естественных условиях передача вируса происходит контактным путём. Естественное заражение — при совместном содержании здоровых животных с больными и при кормлении инфицированными кормами. Факторами передачи возбудителя могут быть загрязнённые вирусом клетки, кормушки, корма и др. [2].

При первичном попадании возбудителя в популяцию болезнь охватывает до 100% поголовья вивария, а впоследствии становится энзоотичной.

Тяжесть протекания заболевания определяется линией мышей, возрастом, полом, иммунным статусом животного. Наиболее чувствительны к данной инфекции линии мышей C3H, A, DBA, SWR, CBA, Balb/c. Для животных восприимчивых линий характерна внезапность заболевания с поражением 80–90% колонии. Клинические симптомы не успевают проявиться, и гибель мышей наступает неожиданно и быстро. У высокорезистентных линий мышей (AKR, C57BL/6, C57BL/10) наблюдается инаппарантное течение заболевания, при котором животные являются вирусоносителями и источником распространения вируса [12, 15].

Клиническая картина. Инкубационный период продолжается 7–10 сут. Течение болезни острое или хроническое.

При остром течении отмечают быструю смерть без видимых признаков. Данная форма заболевания характеризуется тяжёлым некрозом печени, селезёнки, лимфатических узлов, пейеровых бляшек и тимуса. Если животным удалось выжить после острой формы эктромелии, у них развивается хроническое заболевание. Первичные видимые поражения можно наблюдать через 4–7 сут после инфицирования. На 7–10-е сутки после заражения появляются припухлость конечностей и генерализованная сыпь, а также язвы, чешуйчатые поражения головы, хвоста, конечностей с последующим развитием некрозов. Наиболее характерно поражение кожи конечностей. Вначале наблюдается отёк подошвенной части лапки с развитием процесса и захватом всей ступни. Лапка, особенно с подошвенной стороны, становится полушаровидной и слегка прозрачной (похожей на грушу). Затем появляются участки омертвения кожи с ограничительной линией демаркационного воспаления между здоровой и поражённой частью. В итоге развивается гангрена. Омертвевшая лапка подсыхает и отторгается по демаркационной линии. Возможно также выздоровление. Иногда поражаются уши, хвост, кончик мордочки и конъюнктива. Изредка наблюдают вздутие живота, неуверенную шаткую походку, общее угнетение, взъерошенность шерсти и гибель при обычном для мышей падении температуры тела. Кроме того, может быть генерализованная инфекция без местных признаков. Исход болезни, как правило, летальный [2, 4, 15].

Патогенез. Вирус проникает в организм преимущественно через повреждения кожи, после чего происходит его локальная репликация в коже и регионарных лимфатических узлах. Затем развивается первичная виремия, сопровождающаяся поражением печени и селезёнки. В результате массивной репликации вируса в макрофагах этих органов развивается вторичная виремия. При этом вирус локализуется во многих тканях, главным образом в коже, конъюнктиве и лимфатических узлах. Несмотря на то что вирус персистирует в селезёнках инфицированных мышей несколько месяцев, он выделяется с экскрементами только в течение 3 нед.

Острая форма заболевания сопровождается интенсивным поражением внутренних органов. Наибольшие патологические изменения находят в печени и селезёнке. На вскрытии печень бледно-жёлтая или серо-жёлтая, пёстрая из-за чередования некротических и геморрагических участков. Селезёнка иногда увеличена и имеет очаги некроза, в кишечнике — некротический энтерит, в ряде случаев тотально распространяющийся на всю стенку, с массивными фибринозными наложениями и кровоизлияниями. В очень тяжёлых случаях в лёгких развивается острая диффузная пневмония некротически-геморрагического характера. При хронической форме заболевания поражения внутренних органов непостоянны и неспецифичны. Можно наблюдать только гиперплазию селезёнки и лимфатических узлов. В очагах поражения кожи, в дегенерирующих эпителиальных клетках могут встречаться крупные цитоплазматические тельца — т.н. *тельца Маршала* [1, 15].

Диагностика. Инаппарантная инфекция и слабовыраженное эпизоотическое заболевание очень сильно затрудняют постановку диагноза эктромелии из-за отсутствия подозрений на данную патологию.

Диагностику острой формы заболевания осуществляют на основании характерной клинической и патологоанатомической картины и лабораторных исследований (биопробой на здоровых мышах).

Заболевание следует дифференцировать от вирусного гепатита мышей, а также от инфекций, вызванных *Salmonella enteritidis* и *Streptobacillus moniliformis* [4].

С помощью вирусологических методов (культивирование на куриных эмбрионах, культурах тканей и электронная микроскопия) удаётся обнаружить возбудитель в коже поражённой лапки, внутренних органах (особенно печени) в клетках или вне их в виде скопления вирусных частиц.

Гистологическими исследованиями обнаруживают некротические поражения участков мезодермальных тканей и увеличение ацидофильной зернистости в протоплазме эпителиальных тканей. Установлено наличие внутриклеточных включений в эпителиальных клетках печени, селезёнки, слизистой и подслизистой кишечника [2].

Среди серологических методов исследования используют ИФА, РТГА, НМФА [6, 8].

Меры профилактики и борьбы. Основа профилактики — строгий входной контроль поголовья животных. В целях профилактики получать мышей нужно только из благополучных хозяйств. Обнаружение больных мышей или животных без лапок, хвоста свидетельствует о заражённости стада. Животных из такого стада карантинируют в течение 20 сут с применением метода провокации (в кожу лапки вводят бульон или физиологический раствор, при наличии скрытой инфекции на месте введения развивается специфическое поражение). При подозрении на поражённость стада всех больных и находившихся в контакте с ними мышей следует изолировать и провести тщательную дезинфекцию предметов ухода и клеток. Лечение не разработано. Для ликвидации инфекции и санации помещений применяют полное уничтожение больных животных в больших колониях, дезинфекцию — при небольшом поголовье. За рубежом используют вакцинацию. Для активной иммунизации мышей против эктромелии предложена инактивированная формолвакцина. Установлено, что мыши-сосунки, родившиеся от вакцинированных в конце беременности самок, приобретают выраженный иммунитет [2].

Литература

1. *Абдрашитова Э.Х., Конопленко Л.А.* Эктромелия лабораторных мышей и методы её диагностики // Биомедицина. — 2005. — № 1. — С. 118–121.
2. *Сидорчук А.А., Глушков А.А.* Инфекционные болезни лабораторных животных: Учеб. пособие. — СПб.: Лань, 2009. — 128 с.
3. *Andrewes C.H., Elford W.J.* Infectious ectromelia: experiments on interference and immunization // Brit. J. Exp. Pathol. — 1947. — V. 28. — P. 278–285.
4. *Baker D.G.* Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research // Clin. Microbiol. Rev. — 1998. — V. 11. — № 2. — P. 231–266.
5. *Bhatt P.N., Jacoby R.O.* Stability of ectromelia virus strain NIH-79 under various laboratory conditions // Lab. Anim. Sci. — 1987. — V. 37. — № 1. — P. 33–35.
6. *Buller R.M., Bhatt P.N., Wallace G.D.* Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay for the detection

of ectromelia (mousepox) antibody // J. Clin. Microbiol. — 1983. — V. 18. — № 5. — P. 1220–1225.
7. *Chapman J.L., Nichols D.K., Martinez M.J. et al.* Animal models of Orthopoxvirus infection // Vet. Pathol. — 2010. — V. 47. — № 5. — P. 852–870.
8. *Collins M.J. Jr., Peters R.L., Parker J.C.* Serological detection of ectromelia virus antibody // Lab. Anim. Sci. — 1981. — V. 31. — № 5. — P. 595–598.
9. *Esteban D.J., Mark R., Buller L.* Ectromelia virus: the causative agent of mousepox // J. Gen. Virol. — 2005. — V. 86. — P. 2645–2659.
10. *Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al.* Virus taxonomy. — Elsevier academic press, 2005. — 1259 p.
11. *Fenner F.* Mousepox (infectious ectromelia): past, present, and future // Lab. Anim. Sci. — 1981. — V. 1. — P. 553–559.
12. *Fenner F.* Studies in mousepox, infectious ectromelia of mice; the effect of the age of the host upon the response to infection // Aust. J. Exp. Biol. Med.Sci. — 1949. — V. 27. — № 1. — V. 45–53.
13. *MacLachlan N.J.* Fenner's Veterinary virology. — 4th ed. — Elsevier academic press, 2011. — 507 p.
14. *Marchal J.* Infectious ectromelia. A hitherto undescribed virus disease of mice // J. Pathol. Bacteriol. — 1930. — V. 33. — P. 713–728.
15. *National* Research Council. Infectious diseases of mice and rats: a report of the Institute of Laboratory Animal Resources Committee on Infectious Diseases of Mice and Rats. — Washington: National Academy Press, 1991. — 131 p.
16. *Osterhaus A.D.M.E., Teppema J.S., Wirahadiredja R.M.S. et al.* Mousepox in the Netherlands // Lab. Anim. Sci. — 1981. — V. 31. — P. 704–706.
17. *Osterrieder N., Meyer H., Pfeffer M.* Characterization of the gene encoding the A-type inclusion body protein of mousepox virus // Virus Genes. — 1994. — V. 8. — P. 125–135.

2.4.1.8.11. Инфекционный гепатит мышей (см. пар. 1.2.2.2.2)

(*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)

Этиология. Возбудитель инфекционного гепатита мышей — РНК-содержащий вирус, относящийся к сем. *Coronaviridae* роду *Coronavirus*. Вирус гепатита мышей использует в качестве рецепторных молекул CEACAM1. В процессе репликации вируса S-белок не разрезается [9]. Вирус впервые был выделен в 1949 г. Бейли от мышей с энцефаломиелитом [2].

Существует большое количество штаммов вируса гепатита мышей, различающихся тропизмом к тканям хозяина. В зависимости от тропизма вируса выделяют две основные группы: кишечные и респираторные вирусы [4, 5]. Ранее вирусы гепатита мышей, имеющие сродство к клеткам эпителия кишечника, считали отдельным видом вирусов и называли «летальным кишечным вирусом мышат» [3].

Эпизоотология. Вирус инфекционного гепатита мышей, вероятно, наиболее значимый патоген лабораторных мышей. Инфекционный гепатит — широко распространённая высококонтагиозная болезнь мышей, проявляющаяся диареей, поражением печени, часто приводит к гибели заболевших. Вирусом заражено до 80% лабораторных мышей [14].

Во многих колониях вирус диких мышей эндемичен и поддерживается благодаря постоянному появлению восприимчивых (новорождённых) животных. В таких колониях инфекция протекает бессимптомно. У иммуносупрессивных линий мышей клинические симптомы не исчезают.

Вирус передаётся воздушно-капельным путём, а также при прямом контакте с заражённым животным. Политропные вирусы могут инфицировать культуры клеток без цитопатогенного эффекта. В основном болезни подвержены молодые мыши, крысы также могут быть инфицированы, но только крысята-сосунки и только в экспериментальных условиях. Наличие данного вируса у экспериментальных животных может серьёзно повлиять на достоверность научных исследований [3, 5].

Патогенез. Энтеротропные штаммы вируса избирательно инфицируют энтероциты, минимально повреждая клетки других тканей, за исключением мезентеральных лимфоузлов.

У новорождённых мышат эти вирусы вызывают быстрый цитолиз энтероцитов, формирующих ворсинки. Повреждения состоят из сегментарных эпителиальных некрозов, повреждений ворсинок и эрозии слизистой. Диагностической особенностью энтеротропных штаммов является выпячивание эпителиального синцития. Повреждения находят в конце тонкого кишечника и в слепой кишке [7]. У мышат постарше пролиферация слизистой кишечника усиливается и замещает повреждённую слизистую, что вызывает гиперплазию слизистой, которая кли-

нически проявляется в увеличении секреции слизистой. У взрослых мышей повреждения минимальны, так как, несмотря на репликацию вируса в клетках, замещение клеток слизистой компенсирует разрушения [3, 13].

Политропные штаммы вируса первоначально размножаются в эпителии носоглотки. Нейротропные штаммы, распространяясь по обонятельному эпителию, поднимаются в мозг, не повреждая другие органы. Чаще вирус проникает в лёгкие вдоль кровеносных сосудов, вызывает вторичную виремию в других органах, прежде всего в печени, гемопоэтических и лимфоидных тканях. Ассоциированные с кишечником лимфоузлы могут быть повреждены, но эпителий кишечника, как правило, не повреждается [1].

В зависимости от штамма мышей, состояния заболевшего животного, условий содержания и патогенности конкретного штамма вируса повреждения могут сильно отличаться. Чаще всего они состоят из фокусных некрозов в лимфоидной, гемопоэтической (прежде всего в селезёнке) ткани, печени и мозге. Особенно ярко патологические изменения проявляются в тканях мышей иммунодепрессивных линий.

При вскрытии находят признаки энтерита, острого гепатита, энцефаломиелита, некротические очаги в печени, лимфатических органах и костном мозге. Гистологически отмечают мелкие некротические изменения в печени, лёгких, селезёнке, кишечнике, головном мозге, лимфатических узлах и костном мозге [3, 4].

Клиническая картина. В зависимости от иммунного статуса животных болезнь протекает в острой, подострой или скрытой форме. Острая инфекция возникает, как правило, при заносе вируса в ранее свободную от него колонию. Острая летальная инфекция протекает с поражением печени (гепатит), кишечника (энтерит) или мозга (энцефаломиелит). Происходят нарушение ферментной активности, функций печени, иммуносупрессия и инволюция тимуса. У мышей наблюдаются диарея, истощение, желтушность слизистых, нервные явления [8, 13, 17].

Энтеротропные штаммы проникают через слизистую оболочку носа или кишечника, но распространяются локально в печени и брюшных лимфатических узлах. Данные штаммы высококонтагиозны и вызывают 100% гибель новорождённых мышат при попадании в ранее неинфицированные популяции. Болезнь развивается стремительно. Мышата умирают от обезвоживания в течение 24–48 ч. У подросших мышат болезнь протекает в более мягкой форме, у взрослых мышей — без клинических признаков [6, 11, 12].

Политропные штаммы чаще проникают через слизистую оболочку носа, затем опускаются в лёгкие, оттуда либо распространяются по всему телу, вдоль кровеносных сосудов, либо поднимаются по нейронам в ЦНС. Данные штаммы в основном менее контагиозны и, как правило, распространяются только при прямом контакте с инфицированным животным. Результаты инициирования этими штаммами сильно отличаются и зависят от возраста, линии мышей и вирулентности штамма [16].

Заражение бестимусных мышей обычно оканчивается истощением и смертью [10].

Диагностика основывается на клинических и патологоанатомических признаках. Проводят ретроспективные серологические исследования в РСК и ИФА. Вирусную РНК можно обнаружить с помощью ОТ-ПЦР [15].

Профилактика и меры борьбы. Для профилактики проводят ветеринарно-санитарные мероприятия. Используемые мыши периодически проверяются серологическими методами. Вновь полученные мыши выдерживаются в карантине в течение нескольких недель. При установлении диагноза целесообразна полная замена поголовья [1, 3].

Литература

1. *Сидорчук А.А., Глушков А.А.* Инфекционные болезни лабораторных животных: Учеб. пособие. — СПб.: Лань, 2009. — 128 с.
2. *Bailey O.T., Pappenheimer A.M., Cheever F.S. et al.* A murine virus (JHM) causing disseminated encephalomyelitis with extensive destruction of myelin. II. Pathology // J. Exp. Med. — 1949. — V. 90. — P. 195–212.
3. *Baker D.G.* Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research // Clin. Microbiol. Rev. — 1998. — V. 11. — № 2. — P. 231–266.
4. *Barthold S.W.* Research complications and state of knowledge of rodent coronaviruses // In: Complications of Viral and Mycoplasma Infections in Ro-

dents to Toxicology Research and Testing / Ed. T.E. Hamm. Jr. — Washington: Hemisphere Press, 1986. — P. 53–89.
5. *Barthold S.W.* Mouse hepatitis virus biology and epizootiology // In: Viral and Mycoplasmal Infections of Laboratory Rodents: Effects on Biomedical Research. — 1986. — P. 571–601.
6. *Barthold S.W.* Host age and genotype effects on enterotropic mouse hepatitis virus infection // Lab. Anim. Sci. — 1987. — V. 37. — P. 36–40.
7. *Barthold S.W., Smith A.L.* Mouse hepatitis virus strain-related patterns of tissue tropism in suckling mice // Arch. Virol. — 1984. — V. 81. — P. 103–112.
8. *Barthold S.W., Beck D.S., Smith A.L.* Enterotropic coronavirus (mouse hepatitis virus) in mice: influence of host age and strain on infection and disease // Lab. Anim. Sci. — 1993. — V. 43. — 276–284.
9. *Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al.* Virus taxonomy. — Elsevier academic press, 2005. — 1259 p.
10. *Fujiwara K., Tamura F., Taguchi N. et al.* Wasting disease in nude mice with facultatively virulent mouse hepatitis virus // In: Proceedings of the Second International Workshop on Nude Mice. — Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1977. — P. 53–60.
11. *Ishida T., Fujiwara K.* Maternally derived immune resistance to fatal diarrhea in infant mice due to mouse hepatitis virus // Jpn. J. Exp. Med. — 1982. — V. 52. — P. 231–235.
12. *Kyuwa S., Machii K., Shibata S.* Role of CD41 and CD81 T cells in mouse hepatitis virus infection in mice // AADE Ed. J. — 1996. — V. 45. — P. 81–83.
13. *MacLachlan N.J.* Fenner's Veterinary virology, fourth edition. — Elsevier academic press, 2011. — 507 p.
14. *Lindsey J.R., Davidson M.K., Schoeb T.R. et al.* Murine mycoplasmal infections // In: Complications of Viral and Mycoplasmal Infections in Rodents to Toxicology Research and Testing / Ed. T.E. Hamm Jr. — Washington: Hemisphere Press, 1986. — P. 91–121.
15. *Peters R.L., Collins M.J.* The enzyme-linked immunosorbent assay for mouse hepatitis and rat coronaviruses // Lab. Anim. — 1983. — V. 12. — P. 18–25.
16. *Pewe L., Wu G.F., Barnett E.M. et al.* Cytotoxic T cell-resistant variants are selected in a virus-induced demyelinating disease // Immunity. — 1996. — V. 5. — P. 253–262.
17. *Wang Y., Burnier M., Detrick B. et al.* Genetic predisposition to coronavirus-induced retinal disease // Investig. Ophthalmol. Visual. Sci. — 1996. — V. 37. — P. 250–254.

2.4.1.8.12. Сиалодакриоаденит крыс (см. пар. 1.2.2.2.2) (*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)

Этиология. Возбудитель сиалодакриоаденита (СДА) крыс — РНК-содержащий вирус, относящийся к сем. *Coronaviridae* роду *Coronavirus*. Вирус родственен возбудителю гепатита мышей и использует в качестве рецепторных молекул CEACAM1 [2].

Вирус СДА впервые выделил и охарактеризовал Паркер в 1970 г. [11]. В настоящее время все коронавирусы, выделенные от крыс, считаются штаммами вируса СДА [6, 7].

Эпизоотология. Сиалодакриоаденит крыс — высококонтагиозная, широко распространённая инфекционная болезнь. Передаётся воздушно-капельным путём и при контакте с больным животным [15].

Болезни подвержены животные всех возрастов, но наиболее остро она протекает у молодых животных. Смертельный исход вероятен среди новорождённых крысят, течение болезни у которых осложняется отказом от молока в результате разрушения обонятельного эпителия. Возможно экспериментальное заражение мышат. Естественной заболеваемости у мышей не выявлено [3, 10, 13].

В эндемично заражённых колониях болезнь поддерживается благодаря постоянному появлению новорождённых крысят. В таких колониях у взрослых крыс клинические признаки, как правило, не проявляются.

Крысы, переболевшие сиалодакриоаденитом, приобретают иммунитет к штамму вируса, вызвавшего заболевание, однако он не защищает от заражения другими штаммами вируса [9, 13].

Патогенез. Существуют различные штаммы вируса сиалодакриоаденита крыс, в том числе отличающиеся тропизмом к разным тканям. Чаще всего вирус проникает в организм, поражая эпителий верхней части респираторного тракта, затем распространяется в тканях желёз серозного или серозно-слизистого типа и проникает в лёгкие. Таким образом, воспалительные изменения проявляются прежде всего диффузным некрозом в слёзных (в том числе в гардеровых), подчелюстных и орбитальных железах. Вторично возможно повреждение структур глаза [1, 10, 14].

Повреждения проявляются в некрозе слюнных (за исключением сублингвальных, которые обычно не повреждаются) и слёзных желёз,

отёках лимфоузлов и интерстициальной пневмонии. Характерная черта повреждений при сиалодакриоадените — уплощение эпителия, в частности в гардеровых железах. Поражения тимуса ограничиваются очаговым некрозом коры и мозгового вещества с некоторым расширением междольковых перегородок. Точечный некроз и лимфоидная гиперплазия происходит в шейных лимфатических узлах. Поражения глаз могут включать в себя интерстициальный кератит, изъязвление роговицы, гифему и конъюнктивит. Некоторые штаммы вируса поражают респираторный тракт, где патологические изменения могут включать в себя некротический ринит, трахеит, бронхит и бронхиолит с мультифокальной пневмонией [7, 12, 14].

Клиническая картина. В естественных условиях инфекция протекает в двух формах.

1. Энзоотическая инфекция в колонии. Взрослые крысы имеют иммунитет в связи с перенесенной инфекцией. У новорождённых крысят (до 1 нед.) находят конъюнктивит, веки слипаются из-за экссудата. Признаки этой формы болезни обычно не замечаются.

2. Эпизоотические вспышки в ранее свободных от вируса колониях. Инкубационный период часто менее 1 нед. Симптомы болезни могут проявляться в отёках шейных лимфоузлов, чихании, светобоязни, выделениях из носа и глаз (часто окрашенные порфирином), изъязвлении роговицы. Характерно, что при высокой заболеваемости смертности нет [5].

Клинические признаки могут варьировать по тяжести в зависимости от линии лабораторных крыс. Так, для бестимусных крыс инфекция протекает тяжелее и может быть фатальной, в то время как у обычных крыс вирус не обнаруживается уже через неделю. Острая инфекция, как правило, протекает с полным выздоровлением, но постоянное повреждение глаз может возникнуть в результате дисфункции слёзных желёз и привести к гифеме или изъязвлению роговицы. Инфекция способствует вторичному инфицированию крыс респираторными бактериальными болезнями [6, 8].

Диагностика. Диагноз ставится на основании клинических признаков и патологических изменений. Смотрят гистологические изменения в гардеровых и слюнных железах. Ретроспективный диагноз ставится на основании серологических исследований, таких как ИФА и РСК. Вирусную РНК обнаруживают при помощи ОТ-ПЦР. Вирус можно выделить в культуре клеток [11, 4].

Профилактика и меры борьбы. Профилактика сводится к общим ветеринарно-санитарным мероприятиям и использованию свободных от вирусоносителей популяций мышей. Животные поражённых партий выбраковываются [1].

Литература

1. *Сидорчук А.А., Глушков А.А.* Инфекционные болезни лабораторных животных: Учеб. пособие. — СПб.: Лань, 2009. — 128 с.
2. *Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al.* Virus taxonomy. — Elsevier academic press, 2005. — 1259 p.
3. *Hajjar A.M., DiGiacomo R.F., Carpenter J.K. et al.* Chronic sialodacryoadenitis virus (SDAV) infection in athymic rats // Lab. Anim. Sci. — 1991. — V. 41. — P. 22–25.
4. *Hirano N., Takamaru K., Murakami T. et al.* Replication of sialodacryoadenitis virus of rat in LBC cell culture // Arch. Virol. — 1986. — V. 88. — P. 121–125.
5. *Jacoby R.O., Bhatt P.N., Jonas A.M.* Viral diseases // In: The Laboratory Rat. I. Biology and Diseases / Eds. H.J. Baker, J.R. Lindsey, S.H. Weisbroth. — New York: Academic Press, 1979. — P. 271–306.
6. *Jacoby R.O., Bhatt P.N., Gaertner D.J. et al.* The pathogenesis of rat virus infection in infant and juvenile rats after oronasal inoculation // Arch. Virol. — 1987. — V. 95. — P. 251–270.
7. *Kojima A., Okaniwa A.* Antigenic heterogeneity of sialodacryoadenitis virus isolates // J. Vet. Med. Sci. — 1991. — V. 53. — P. 1059–1063.
8. *MacLachlan N.J.* Fenner's Veterinary virology. — 4th ed. — Elsevier academic press, 2011. — 507 p.
9. *National* Research Council. Infectious diseases of mice and rats: a report of the Institute of Laboratory Animal Resources Committee on Infectious Diseases of Mice and Rats. — Washington: National Academy Press, 1991. — 131 p.
10. *Nunoya T., Itabashi S., Kudow M. et al.* An epizootic outbreak of sialodacryoadenitis in rats // Jpn. J. Vet. Sci. — 1977. — V. 39. — P. 445–450.
11. *Parker J.C., Cross S.S., Rowe W.P.* Rat coronavirus (RCV): A prevalent, naturally occurring pneumo-

tropic virus of rats // Arch. Gesamte Virusforsch. — 1970. — V. 31. — P. 239–302.
12. *Smith A.L.* An immunofluorescence test for detection of serum antibody to rodent coronaviruses // Lab. Anim. Sci. — 1983. — V. 33. — P. 157–160.
13. *Weisbroth S.H., Peress N.* Ophthalmic lesions and dacryoadenitis: A naturally occurring aspect of sialodacryoadenitis of the laboratory rat // Lab. Anim. Sci. — 1977. — V. 27. — P. 466–473.
14. *Wickham L.A., Huang Z., Lambert R.W. et al.* Sialodacryoadenitis virus infection of rat lacrimal gland acinar cells // Adv. Exp. Med. Biol. — 1994. — V. 350. — P. 193–196.
15. *Wojcinski Z.W., Percy D.H.* Sialodacryoadenitis virus-associated lesions in the lower respiratory tract of rats // Vet. Pathol. — 1986. — V. 23. — P. 278–286.

2.4.1.8.13. Аденовирусная инфекция мышей (см. пар. 1.2.1.3.1)

(*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)

Этиология. Возбудителями аденовирусной инфекции мышей являются два вида ДНК-содержащих вируса, относящихся к сем. *Adenoviridae* роду *Mastadenovirus* [4]. Аденовирусы мышей {A, B} (MAdV-{A, B} — murine adenovirus {A, B}) были известны ранее как FL-вирус и K87 соответственно. MAdV-A впервые был изолирован из селезёнки мыши, заражённой вирусом лейкемии [6]; MAdV-B был выделен из фекалий клинически здоровых мышей [7]. Несмотря на близость этих вирусов, они различаются в РН и МФА [2].

Эпизоотология. К аденовирусам мышей восприимчивы лабораторные и дикие мыши, а также крысы и хомяки. Лабораторные мыши обычно переносят аденовирусную инфекцию без заметных клинических признаков, при этом мышиные аденовирусы широко циркулируют среди лабораторных мышей [2, 14].

Патогенез. При заболевании MAdV-A в тканях ЦНС находят точечные кровоизлияния, отёки, неоваскуляризации, признаки воспаления в головном и спинном мозге. Рассеянные цитопатические изменения с внутриядерными тельцами-включениями наблюдали в коричневом жире, миокарде, надпочечниках, в меньшей степени — в слюнных железах и почках мышей [9, 15]. В других исследованиях патологические поражения были наиболее заметны в почках, сердце, селезёнке, надпочечниках, поджелудочной железе, печени и кишечнике [12].

В отличие от MAdV-A при заражении MAdV-B вирус локализуется в кишечнике. Патологические изменения ограничиваются внутриядерными включениями в клетках ворсинок тонкого кишечника [3, 11].

Клиническая картина. При экспериментальном заражении MAdV-A вызывает энцефаломиелит у новорождённых, иммуносупрессивных и некоторых линий взрослых мышей [5, 8, 16]. Новорождённые мышата погибают на 5–7-е сутки. Возможно развитие эндокардита и воспаления надпочечников [10]. Мышата, рождённые от матерей с развитым гуморальным ответом, резистентны к экспериментальной инфекции. У отъёмышей и взрослых мышей клинически выраженное заболевание не развивается, однако при заражении у них выявляют специфические антитела.

При экспериментальном заражении MAdV-B вызывает диарею, отмечают тропизм к надпочечникам и сердцу [2].

Распространение MAdV-A в тканях имеет системный характер, вирус может быть обнаружен в моче в течение 2 лет с момента заражения, а MAdV-B — в кале иммунокомпетентных мышей в течение 3 нед. и по крайней мере 6 мес. у бестимусных мышей [13].

Диагностика. При аденовирусной инфекции серологическую диагностику проводят в РСК, РН. Для обнаружения аденовирусов в фекалиях больных применяют ИФА с использованием моноклональных антител. вгДНК выявляют с помощью ПЦР [1, 2, 11].

Профилактика и меры борьбы. Профилактика заключается в проведении общих ветеринарно-санитарных мероприятий и использовании свободных от вирусоносителей популяций мышей [1, 2].

Литература

1. *Сидорчук А.А., Глушков А.А.* Инфекционные болезни лабораторных животных: Учеб. пособие. — СПб.: Лань, 2009. — 128 с.
2. *Baker D.G.* Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research // Clin.

Microbiol. Rev. — 1998. — V. 11. — № 2. — P. 231–266.
3. *Einarsson O., Geba G.P., Zhu Z. et al.* Interleukin-11: stimulation in vivo and in vitro by respiratory viruses and induction of airways hyperresponsiveness // J. Clin. Invest. — 1996. — V. 97. — P. 915–924.
4. *Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al.* (Eds.). Virus taxonomy. — Elsevier academic press, 2005. — 1259 p.
5. *Guida J.D., Fejer G., Pirofski L.-A. et al.* Mouse adenovirus type 1 causes a fatal hemorrhagic encephalomyelitis in adult C57BL/6 but not BALB/c mice // J. Virol. — 1995. — V. 69. — P. 7674–7681.
6. *Hartley J.W., Rowe W.P.* A new mouse virus apparently related to the adenovirus group // Virology. — 1960. — V. 11. — P. 645–647.
7. *Hashimoto K., Sugiyama T., Sasaki S.* An adenovirus isolated from the feces of mice. I. Isolation and identification // Jpn. J. Microbiol. — 1966. — V. 10. — P. 115–125.
8. *Heck F.C., Sheldon W.G., Gleiser C.A.* Pathogenesis of experimentally produced mouse adenovirus infection in mice // Amer. J. Vet. Res. — 1972. — V. 842. — P. 841–846.
9. *Kring S.C., King C.S., Spindler K.R.* Susceptibility and signs associated with mouse adenovirus type 1 infection of adult outbred Swiss mice // J. Virol. — 1995. — V. 69. — P. 8084–8088.
10. *Klempa B., Detlev H., Kruger B. et al.* A novel cardiotropic murine adenovirus representing a distinct species of mastadenoviruses // J. Virol. — 2009. — P. 5749–5759.
11. *MacLachlan N.J.* Fenner's Veterinary virology. — 4th ed. — Elsevier academic press, 2011. — 507 p.
12. *Margolis G., Kilham L., Hoenig E.M.* Experimental adenovirus infection of the mouse adrenal gland. I. Light microscopic observations // Amer. J. Pathol. — 1974. — V. 75. — P. 363–372.
13. *National* Research Council. Infectious diseases of mice and rats: a report of the Institute of Laboratory Animal Resources Committee on Infectious Diseases of Mice and Rats. — Washington: National Academy Press, 1991. — 131 p.
14. *Suzuki E., Matsubara J., Saito M. et al.* Serological survey of laboratory rodents for infection with Sendai virus, mouse hepatitis virus, reovirus type 3, and mouse adenovirus // Jpn. J. Med. Sci. Biol. — 1982. — V. 35. — P. 249–254.
15. *Van der Veen J., Mes A.* Experimental infection with mouse adenovirus in adult mice // Arch. Gesamte Virusforsch. — 1973. — V. 42. — P. 235–241.
16. *Wigand R.* Age and susceptibility of Swiss mice for mouse adenovirus, strain FL // Arch. Virol. — 1980. — V. 64. — P. 349–357.

2.4.1.8.14. Эпизоотическая диарея мышей (см. пар. 1.2.2.1.2)

(*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)

Этиология. Возбудитель эпизоотической диареи мышей — РНК-содержащий вирус, относящийся к сем. *Reoviridae* роду *Rotavirus* [6]. Ротавирус мышей относится к типу А рода *Rotavirus*. Вирус был описан Чивером в 1947 г. [8]. Известно несколько штаммов ротавируса мышей [4].

Эпизоотология. Эпизоотическая диарея мышей — высококонтагиозная болезнь, проявляющаяся диареей. Передаётся фекально-оральным, воздушно-капельным путём и при контакте с заражёнными мышами. Трансплацентарная передача вируса не доказана [2]. Как только инфекция становится энзоотической внутри популяции мышей, клинические признаки заболевания исчезают, так как мышата защищены материнскими антителами в течение всего восприимчивого периода.

Патогенез. Апикальные ворсинки энтероцитов поражаются в первую очередь, в то время как клетки крипт незначительно. Вирус поражает прежде всего энтероциты в апикальной части (от $^1/_4$ до $^1/_3$) кишечных ворсинок, вызывая дегенерацию и отторжение этих клеток в просвет кишечника. Затронутые инфекцией энтероциты могут быть вакуолизированы и содержать пикнотические ядра. Патологические изменения усиливаются от проксимального к дистальному отделу кишечника [2, 9, 10].

Клиническая картина. Клинические симптомы обычно проявляются только у мышей, заражённых в течение двух первых недель жизни (возможно, это связано с особенностью кишечных энтероцитов в этом возрасте) и включают в себя водянистый, горчичного цвета стул, вялость и вздутие живота. Мышата страдают от вздутия живота и нарушения всасывания. Кал неоформленный, что может привести к обструкции. Они продолжают питаться молоком, но растут очень плохо, смертность низкая [2].

Нарушение всасывания и осмотическая диарея способствуют чрезмерно быстрому росту

бактерий группы кишечной палочки, что может способствовать более тяжёлому протеканию болезни. Вирус выделяется с калом около 10 постинфекционных дней [2, 10].

Иммунный ответ мышей на ротавирусную инфекцию в равной степени зависит от формирования гуморального и клеточного иммунитета [3, 11]. Бестимусные мыши восприимчивы к ротавирусной инфекции не более чем нормальные в отличие от мышей с тяжёлым комбинированным иммунодефицитом (SCID мышей) [5, 12].

Диагностика. Так как ротавирусы в большом количестве выделяются с калом, выявить их сравнительно легко методом ПЦР. Также используют серологические методы (ИФА, РСК) [1, 7].

Профилактика и меры борьбы. Проводятся ветеринарно-санитарные мероприятия и использование свободных от вирусоносительства популяций мышей. Лечение не проводят [1].

Литература

1. *Сидорчук А.А., Глушков А.А.* Инфекционные болезни лабораторных животных: Учеб. пособие. — СПб.: Лань, 2009. — 128 с.
2. *Baker D.G.* Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research // Clin. Microbiol. Rev. — 1998. — V. 11. — № 2. — P. 231–266.
3. *Bruce M.G., Campbell I., Xiong Y. et al.* Recognition of rotavirus antigens by mouse L3T4-positive T helper cells // J. Gen. Virol. — 1994. — V. 75. — P. 1859–1866.
4. *Burns J.W., Krishnaney A.A., Vo P.T. et al.* Analyses of homologous rotavirus infection in the mouse model // Virology. — 1995. — V. 207. — P. 143–153.
5. *Eiden J., Lederman H.M., Vonderfecht S. et al.* T-cell-deficient mice display normal recovery from experimental rotavirus infection // J. Virol. — 1986. — V. 57. — P. 706–708.
6. *Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al.* Virus taxonomy. — Elsevier academic press, 2005. — 1259 p.
7. *Ferner W.T., Miskuff R.L., Yolken R.H. et al.* Comparison of methods for detection of serum antibody to murine rotavirus // J. Clin. Microbiol. — 1987. — V. 25. — P. 1364–1369.
8. *Cheever F.S., Mueller J.H.* Epidemic diarrheal disease of suckling mice. I. Manifestations, epidemiology, and attempts to transmit the disease // J. Exp. Med. — 1947. — V. 85. — P. 405–416.
9. *Little L.M., Shadduck J.A.* Pathogenesis of rotavirus infection in mice // Infect. Immun. — 1982. — V. 38. — P. 755–763.
10. *MacLachlan N.J.* Fenner's Veterinary virology. — 4th ed. — Elsevier academic press, 2011. — 507 p.
11. *McNeal M.M., Barone K.S., Rae M.N. et al.* Effector functions of antibody and CD81 cells in resolution of rotavirus infection and protection against reinfection in mice // Virology. — 1995. — V. 214. — P. 387–397.
12. *Riepenhoff-Talty M., Dharakul T., Kowalski E. et al.* Persistent rotavirus infection in mice with severe combined immunodeficiency // J. Virol. — 1987. — V. 61. — P. 3345–3348.

2.4.1.8.15. Мелкий вирус мышей (см. пар. 1.2.1.3.9) (*Козлов А.Н., Костина Л.В., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)

Этиология. Мелкий вирус мышей — MVM (Murine minute virus) — это оцДНК-содержащий вирус сем. *Parvoviridae* [5]. Геном вируса кодирует два неструктурных белка, аминокислотная последовательность которых в высокой степени консервативна для всех парвовирусов грызунов. Капсид вируса состоит из двух структурных белков VP-1 и VP-2, которые являются вирусоспецифическими. На определении АТ к данным белкам в ИФА построена дифференциация вируса MVM от других парвовирусов мышей [7]. MVM имеет большой спектр клеточных культур, в которых он способен реплицироваться: культуры мышиных фибробластов (A9), глиальные клетки крыс (C6), Т-клеточные лимфомы (EL4), эмбриональные клетки крыс и мышей и др. Вирус реплицируется с развитием ЦПД и образованием внутриядерных включений [9].

Эпизоотология. Естественным хозяином для вируса MVM являются дикие и лабораторные мыши. К экспериментальной инфекции чувствительны также лабораторные крысы и хомяки [2].

Распространённость вируса в колониях диких мышей составляет, по разным оценкам, 30–90%. Так, исследования, проведённые в 1997 г. в США, показали, что MVM-инфекция была распространена у 25% лабораторных мышей различных биомедицинских исследовательских центров и у 40% домовых мышей [3].

MVM-инфекция очень заразна для мыши, единственного известного природного хозяина вируса. MVM поражает ЖКТ и выделяется с калом и мочой [3]. Вирус устойчив к условиям окружающей среды. Инфекция передаётся фекально-оральным и аэрогенным путём. Нет данных о внутриутробной передаче инфекции [2].

Клиническая картина и патогенез. Естественная инфекция мышей обычно протекает бессимптомно. Гуморальный ответ формируется в течение 3 нед. после попадания вируса в организм хозяина. Новорождённые мыши в инфицированных колониях, как правило, находятся под защитой материнских АТ. Инфицирование происходит после распада «материнского иммунитета». Инфекция длится 3–4 нед., а затем у молодых мышей активно развивается приобретенный иммунитет, и инфекция переходит в субклиническую форму [8].

Природные инфекции или экспериментальные введения вируса диким мышам обычно не вызывают симптомов инфекции. Есть данные, что MVM-инфекция в редких случаях может вызывать поражение мозжечка у новорождённых мышат [10].

Лабораторные линии мышей по-разному чувствительны к данной инфекции. У линии C57BL/6 инфекция MVM, как правило, протекает бессимптомно. У линии DBA/2 вызывает кишечные кровотечения с летальным исходом. У BALB/c, C3H и других линий может вызывать почечные геморрагии с летальным исходом [3, 4, 6].

Есть данные о замедлении темпов роста мышей после экспериментального заражения. Кроме того, экспериментальная инфекция лабораторных мышей может приводить к генерализованной инфекции эндотелия, лимфоцитов и гематопоэтических клеток, что вызывает двусторонний инфаркт почек [3, 8].

Диагностика. Основным методом диагностики MVM-инфекции является обнаружение специфических антител к белку VP-2 в ИФА. Часто применяют также ПЦР и реакции иммуногистохимии. MVM может быть выделен из селезёнки, почек, кишечника и других тканей с помощью вирусологических методов на глиальной клеточной линии крыс C6 [2].

Профилактика и контроль. В условиях питомников и виварием при обнаружении MVM-инфекции поражённые партии мышей выбраковываются. Помещения подвергаются тщательной дезинфекции, так как вирус очень устойчив во внешней среде. Оставшиеся в живых животные помещаются в карантин, где производят мониторинг наличия вируса в фекалиях грызунов [1].

Литература

1. *Сидорчук А.А., Глушков А.А.* Инфекционные болезни лабораторных животных: Учеб. пособие. — СПб.: Лань, 2009. — 128 с.
2. *Baker D.G.* Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research // Clin. Microbiol. Rev. — 1998. — V. 11. — № 2. — P. 231–266.
3. *Brownstein D.G., Smith A.L., Jacoby R.O. et al.* Pathogenesis of infection with a virulent allotropic variant of minute virus of mice and regulation by host genotype // Lab. Invest. — 1991. — V. 65. — P. 357–364.
4. *Brownstein D.G., Smith A.L., Johnson E.A. et al.* The pathogenesis of infection with minute virus of mice depends on expression of the small nonstructural protein NS2 and on the genotype of the allotropic determinants VP1 and VP2 // J. Virol. — 1992. — V. 66. — P. 3118–3124.
5. *Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al.* Virus taxonomy. — Elsevier academic press, 2005. — 1259 p.
6. *Kapil S.* Minute virus of mice (MVM) nucleic acid production in susceptible and resistant strains of mice and F1 hybrids // Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis. — 1995. — V. 18. — P. 245–252.
7. *MacLachlan N.J.* Fenner's veterinary virology. — 4th ed. — Elsevier academic press, 2011. — 507 p.
8. *National* Research Council. Infectious diseases of mice and rats // A report of the Institute of Laboratory Animal Resources Committee on Infectious Diseases of Mice and Rats. — Washington: National Academy Press, 1991. — 131 p.
9. *Nicklas W., Kraft V., Meyer B.* Contamination of transplantable tumors, cell lines, and monoclonal antibodies with rodent viruses // Lab. Anim. Sci. — 1993. — V. 43. — P. 296–300.
10. *Ramirez J.C., Fairen A., Almendral J.M.* Parvovirus minute virus of mice strain multiplication and pathogenesis in the newborn mouse brain are restricted to proliferative areas and to migratory cerebellar young neurons // J. Virol. — 1996. — V. 70. — P. 8109–8116.

2.4.1.8.16. Грипп грызунов (см. пар. 1.2.2.5.9) (*Щелканов М.Ю., Львов Д.К., Алипер Т.И.*)

Циркуляция вирусов гриппа А среди грызунов (*Rodentia*) при экспериментальном заражении лабораторных белых мышей (*Rodentia*: *Muridae*, *Mus*) была выявлена ещё в ранних работах Р. Шоупа [9] и К.Э. Эндрюса, П. Лейдлоу и В. Смита [6]. Однако предложенный ими метод был слишком «искусственным», чтобы можно было делать выводы о естественной циркуляции вируса в природных популяциях: мышей анестезировали эфиром, а затем погружали нос и рот животного в вирусосодержащую жидкость на 4–5 с, давая возможность вирусу глубоко проникнуть в дыхательные пути при 2–3 вздохах. Ещё одним очевидным недостатком такого метода заражения была невозможность точной дозировки вируса, используемого для инокуляции конкретной особи. Но основным возражением стали эксперименты английского вирусолога Лесли Хойла (Hoyle) из Лидского университета, в которых было показано, что у мышей может развиваться пневмония даже в случае вдыхания ими под наркозом жидкости, не содержащей вируса [7]. Таким образом, у исследователей пропала уверенность в том, что экспериментальная пневмония этиологически связана с вирусом гриппа А.

В 1936 г. советский учёный С.И. Агапов из ВИЭВ показал, что серые крысы-пасюки (*Rattus norvegicus*) (как дикие, так и их лабораторная альбиносная форма) могут заражаться гриппом интраназально с развитием клинических симптомов. Инкубационный период составлял 1–2 сут. При осмотре: животные вялы, шерсть взъерошена; аппетит сохранялся, но объём поглощённой пищи резко снижен по сравнению с интактными особями; покраснение и набухание слизистой оболочки и крыльев носа; конъюнктивит; чихание; серозное истечение из носа, которое задерживается на выходе носовых отверстий в форме капелек и легко разбрызгивается при чихании; на 3–4-е сутки истечения из носа становились желтовато-серого цвета, ими оказывалась испачкана вся шерсть вокруг носовых отверстий, а также лапки животного; на 4–6-е сутки в носовых выделениях обнаруживались примеси крови. Длительность заболевания 6–16 сут. Вирус изолировался из носовых выделений и ткани лёгких в течение 1–6 сут болезни. Развитие катарально-гнойной пневмонии на 10–20-е сутки (вследствие коинфекции *B. influenzae*) может закончиться гибелью животного. При вскрытии (на 4–5-е сутки болезни): набухание и гиперемия слизистой оболочки носовых ходов, кровоизлияния в хоаны, гиперемия трахеи и лёгких [1].

В ГКВ РФ имеется штамм A/Sciurus vulgaris/Primorje/1004/1979, изолированный в 1979 г. от обыкновенной белки (*Sciurus vulgaris*).

В 2000 г. вирус гриппа A/muskrat/Buryatia/1944/2000 (H4N6) был изолирован от ондатры (мускусной крысы) (*Ondatra zibethica*) в дельте р. Селенги, при впадении её в оз. Байкал. Несмотря на горный характер местности вдоль побережья оз. Байкал, дельта р. Селенги представляет собой отмелый клин выноса, поросший невысоким тростником, где имеются условия для массового гнездования уток и достижения высокой плотности популяции ондатры. Как следствие — высокий уровень популяционных взаимодействий и вероятность проникновения вируса в организм несвойственных хозяев. В частности, штамм A/muskrat/Buryatia/1944/2000 (H4N6) наиболее близок к штамму A/pochard/Buryatia/1903/2000 (H4N6). Эти штаммы — наряду с большинством сибирских штаммов от уток и чаек — были патогенны для мышей без предварительной адаптации. При этом A/muskrat/Buryatia/1944/2000 (H4N6) относился к числу наиболее вирулентных. Предполагается, что повышению вирулентности способствовала замена R220G в молекуле HA [3].

Была показана возможность контактной и капельно-воздушной передачи вируса гриппа А среди лабораторных животных [1]. Эти результаты следует сопоставить с фактами изоляции вируса гриппа А от диких крыс в свиноводческих хозяйствах [1, 2]. Подавляющее большинство штаммов различного происхождения способны репродуцироваться в лабораторных белых мышах. Многие штаммы приобретают тропизм к лабораторным мышам после

адаптации (т.е. в результате пассирования) [10]. Высокопатогенные штаммы вируса гриппа А (H5N1), изолированные после 1997 г., вызывают у лабораторных мышей летальную инфекцию [8, 10]. Пандемические штаммы вируса гриппа А (H1N1) pdm09 для приобретения ими способности вызывать экспериментальную пневмонию лабораторных белых мышей нуждались в дополнительной селекции в целях отбора α2-3-специфичных вариантов [4, 5].

Несмотря на то что в настоящее время отсутствуют данные об эпизоотическом значении циркуляции вируса гриппа А в популяциях грызунов, эту возможность нельзя игнорировать.

Литература

1. *Агапов С.И.* О патогенных свойствах вирусов инфлюэнцы свиней и человека // ЖМЭИ. — 1936. — Т. 17. — № 4. — С. 543–547.
2. *Горбунова А.С., Пысина Т.В.* Грипп животных (млекопитающих и птиц). — М.: Колос, 1973. — 232 с.
3. *Львов Д.К., Ямникова С.С., Федякина И.Т. и др.* Экология и эволюция вирусов гриппа в России (1979–2002 гг.) // Вопр. вирусол. — 2004. — Т. 49. — № 3. — С. 17–24.
4. *Федякина И.Т., Щелканов М.Ю., Аристова В.А. и др.* Экспериментальная пневмония лабораторных мышей, вызванная адаптированным штаммом пандемического вируса гриппа A/Anadyr/177/2009 (H1N1) swl, как модель изучения противовирусной активности химиопрепаратов // В сб.: Матер. 9 Научн.-практ. конф. «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (Москва, Россия; 06–07 октября 2011 г.). — М.: Инфомедфарм-Диалог, 2011. — С. 85–86.
5. *Щелканов М.Ю., Федякина И.Т., Кириллов И.М. и др.* Биологическая модель летальной первичной вирусной пневмонии у лабораторных белых мышей, вызванная специально адаптированным оригинальным отечественным штаммом вируса гриппа A/IIV-Anadyr/177-ma/2009 (H1N1) pdm09 // В сб.: Матер. 10 Научн.-практ. конф. «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (Москва, Россия; 02–03 октября 2012 г.). — М.: Инфомедфарм Диалог, 2012.
6. *Andrewes C.H., Laidlaw P.P., Smith W.* The susceptibility of mice to the viruses of human and swine influenza // Lancet. — 1934. — V. 2. — P. 859–862.
7. *Hoyle L.* Studies of pneumonia in mice // J. Patal. Bact. — 1935. — V. 41. — P. 163–171.
8. *Lu X., Tumpey T.M., Morken T. et al.* A mouse model for the evaluation of pathogenesis and immunity to influenza A (H5N1) viruses isolated from humans // J. Virol. — 1999. — V. 73. — № 7. — P. 5903–5911.
9. *Shope R.E.* Swine influenza: III. Filtration experiments and etiology // J. Exp. Med. — 1931. — V. 54. — P. 373–385.
10. *Wright P.F., Neumann G., Kawaoka Y.* Orthomyxoviruses // In: Fields Virology. —5th ed. — Philadelphia; Baltimore; New York; London; Buenos Aires; Hong Kong; Sydney; Tokyo: Walter Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2007. — V. 2. — Ch. 48. — P. 1691–1740.

2.4.1.9. Вирусные инфекции морских млекопитающих (*Львов Д.К., Алексеев К.П., Алипер Т.И., Непоклонов Е.А., Щелканов М.Ю.*)

Морские млекопитающие никогда не имели большого значения для хозяйственной деятельности человека и до настоящего времени не оказывались источниками угрожающих человечеству зоонозных инфекций. Этим объясняется скудность имеющейся на сегодняшний день информации о вирусных заболеваниях данной группы животных. Немногочисленные данные, как правило, связаны или с заболеваниями морских млекопитающих, содержащихся в неволе, либо со случаями массовой гибели диких животных. Вряд ли будет ошибкой полагать, что для морских млекопитающих характерен тот же широкий набор вирусных инфекций, что и для других, более детально изученных групп класса *Mammalia* [1]. Так, после вспышки ТОРС 2002–2003 гг. и последующих исследований, показавших возможное происхождение возбудителя от коронавирусов диких животных (вирусы, очень близкие к вирусу ТОРС, были выделены сначала из гималайской циветты, позднее из енотовидной собаки и двух видов летучих мышей; предположительно вирус от летучих мышей через промежуточных носителей перешёл на человека) [3, 5], коронавирусы оказались в фокусе внимания учёных, и начался их целенаправленный поиск, в том числе у морских млекопитающих. Поиски увенчались успехом, и в 2008 г. новый коронавирус, далеко отстоящий от других представителей *Coronaviridae*, по результатам фило-

Таблица 2.4.13

Вирусные инфекции морских млекопитающих

Болезнь	Возбудитель			Заболевание животных		Основные симптомы
	семейство	род	вирус	домашних	диких	
Аденовирусный гепатит	*Adenoviridae*	*Mastadenovirus*	OtAdV-1		Ушастые тюлени, возможно китообразные	Слабость, истощение, светобоязнь, напряжение мышц стенки брюшной полости, кровавая диарея, парез задних конечностей, некроз печени
Вирус морских львов Сан-Мигель	*Caliciviridae*	*Vesivirus*	SMSV	Свиньи	Тюлени, дельфины	Формирование везикул на коже, дорсальной стороне ласт, вокруг старых шрамов. У новорождённых замедление роста
Герпесвирусная инфекция	*Herpesviridae*	*Varicellovirus* Неклассифицированый гамма-герпес-вирус	PhHV-1, PhHV-2		Ластоногие, дельфины, китообразные	У тюленей вызывает системную инфекцию: носовые выделения, воспаления слизистой полости рта, тошнота, диарея и повышенная температура, могут развиться кашель, пневмония, анорексия и летаргия. У морской свиньи описан случай энцефалита. Также вызывают поражения кожи: алопеции на шкуре у тюленей, бляшкоподобные поражения кожи у китов и дельфинов
Грипп	*Orthomyxoviridae*	*Influenza A virus*	Influenza A virus H7N7 H4N5 H3N3 H4N6 H13N2 H13N9		Тюлени, китообразные	Повышенная температура, слабость, нескоординированность, одышка, опухлость шеи, в ряде случаев наблюдаются белые или кровянистые выделения из носа
Морбилливирусная инфекция	*Paramyxoviridae*	*Morbillivirus*	PDV, CeMV		Тюлени, китообразные	Общая слабость, анорексия, конъюнктивит с образованием корок, выделения из носа, диспения, истощение, язвы на слизистых оболочках
Поксвирусная инфекция	*Poxviridae*	*Parapoxvirus*, *Orthopoxvirus*			Тюлени Тюлени, китообразные	Алопеции, бляшки на коже, узелковые поражения на коже, поражения типа татуировки, возможно образование язв на месте поражений

генетического анализа генома был выделен из белухи (*Delphinapterus leucas*) [6].

Тридцатью годами ранее Смит с коллегами завершили исследования, в результате которых мы знаем полную картину возникновения в США в 1950-е годы новой болезни свиней калицивирусной этиологии — везикулярной экзантемы. Болезнь возникла в Калифорнии, распространилась по всей территории США, причиняя значительный экономический ущерб свиноводству, и к 1959 г. путём жёстких мер, принятых федеральным правительством, везикулярная экзантема была искоренена. Ни в одной другой стране эта болезнь не была зарегистрирована. Оказалось, что возбудитель везикулярной экзантемы является представителем сем. *Caliciviridae* и в дикой природе поражает ластоногих и дельфинов. Впервые заболевание было описано у калифорнийских морских львов на острове Сан-Мигель, по которому вирус и получил свое название. Рыба гирелла, обитающая у берегов Калифорнии и являющаяся объектом лова, переносит вирус, обеспечивая его трансмиссию между различными видами морских млекопитающих и, по всей видимости, её скармливание свиньям привело к прорыву вируса в популяцию свиней в 1950-е годы [7]. Этот случай наглядно демонстрирует потенциальную угрозу, которую вирусы морских млекопитающих представляют для сельскохозяйственных животных.

В свою очередь, тюлени стали жертвой вируса чумы плотоядных, относящегося к роду *Morbillivirus*. В 1987 г. массовая гибель нерп на оз. Байкал была вызвана именно этим вирусом [4].

Поксвирусы, родственные вирусу оспы, широко распространены среди морских млекопитающих. Эти вирусы всегда приковывали к себе внимание как источник потенциальных особо опасных заболеваний человека, а недавно были описаны случаи передачи вируса от тюленя человеку [2].

Возникновение вирусов, подобных вирусу атипичной пневмонии или нипавирусу, межвидовые переходы вирусов от диких животных к домашним или *vice versa* подчеркивают большую роль, которую играет в возникновении болезней человека и домашних животных резервуар в дикой природе, и необходимость изучения этого резервуара, наблюдения за ним. В том числе можно надеяться на расширение исследований в области вирусных болезней морских млекопитающих. А пока мы приводим ту ограниченную информацию, которая имеется на данный момент.

Перечень описанных на сегодняшний день вирусных болезней морских млекопитающих представлен в табл. 2.4.13.

В нашей стране и на территории бывшего СССР большой вклад в изучение вирусных болезней морских млекопитающих внесли учёные из лимнологического института СО РАН в Иркутске и Иркутского противочумного института Сибири и Дальнего Востока, впервые описавшие морбилливирусную инфекцию тюленей после массовой гибели байкальской нерпы в 1987 г. Многолетние исследования заболеваний черноморских дельфинов и морских млекопитающих велись группой А.А. Биркун-младшего, в настоящее время возглавляющего КП «Лаборатория Брэма» в Симферополе.

Литература

10. *Биркун-младший А.А.* Вирусы китов и дельфинов // Микробиол. журн. — 1996. — № 5. — С. 100–106.
11. *Clark C., McIntyre P.G., Evans A. et al.* Human sealpox resulting from a seal bite: confirmation that sealpox virus is zoonotic // Brit. J. Dermatol. — 2005. — V. 152. — № 4. — P. 791–793.
12. *Guan Y., Zheng B.J., He Y.Q. et al.* Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China // Science. — 2003. — V. 302. — P. 276–278.
13. *Likhoshway Ye.V., Grachev M.A., Kumarev V.P. et al.* Baikal seal virus // Nature. — 1989. — V. 339. — P. 266.
14. *Li W., Shi Z., Yu M. et al.* Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses // Science. — 2005. — V. 310. — P. 676–679.
15. *Mihindukulasuriya K.A., Wu G., Leger J.S. et al.* Identification of a Novel Coronavirus from a Beluga Whale by Using a Panviral Microarray // J. Virol. — 2008. — V. 82. — № 10. — P. 5084–5088.
16. *Smith A.W., Skilling D.E., Dardiri A.H. et al.* Calicivirus pathogenic for swine: a new serotype isolated from opaleye Girella nigricans, an ocean fish // Science. — 1980. — V. 209. — P. 940–941.

2.4.1.9.1. Аденовирусный гепатит (см. пар. 1.2.1.3.1)

(*Алексеев К.П., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И.*)

Представители сем. *Adenoviridae* были обнаружены почти у всех групп позвоночных животных. Род *Mastadenovirus* включает в себя аденовирусы млекопитающих. Среди морских млекопитающих аденовирус был выделен из сейвала (*Balaenoptera borealis*), гренландского кита (*Balaena mysticetus*), белухи (*Delphinapterus leucas*), а также из печени пяти выбросившихся на берег калифорнийских морских львов (*Zalophus californianus*), больных гепатитом [2, 4–6]. Поскольку аденовирусы могут быть выделены из нормальных тканей здоровых животных, особенно из респираторного и кишечного тракта, а также в силу широкого спектра вызываемых ими заболеваний роль аденовирусов в патологии китообразных остаётся неясной [6].

Краткая характеристика болезни. У представителей китовых, из которых был выделен аденовирус, не обнаружили никаких признаков болезни. У тюленей аденовирус является возбудителем вирусного гепатита. Для аденовирусного гепатита характерна высокая контагиозность, однако погибают, как правило, только особи с подавленным иммунитетом или те, у которых аденовирусный гепатит осложнен вторичными инфекциями.

Этиология. Возбудитель — ДНК-содержащий вирус сем. *Adenoviridae*. Аденовирус морских львов оказался представителем рода *Mastadenovirus*, наиболее родственный аденовирусу землероек. Культивируют вирус на первичной культуре фибробластов морского льва и на клетках почки собаки (MDCK) [4].

Патогенез и клиническая картина. Для больных тюленей характерны развитие слабости, истощения, светобоязни, напряжения мышц стенки брюшной полости, кровавая диарея и в конечном счёте парез задних конечностей. Анализ крови показал незначительную лимфопению и моноцитоз. У заболевших, содержавшихся в неволе морских львов развилась пневмония, и они погибли в течение 4 нед. [6].

Патологические изменения. Наиболее характерным гистологическим поражением у всех погибших животных оказался некроз печени. У некоторых животных отмечали обширный коагуляционный некроз без выраженного зонального распределения. Наблюдали базофильные внутриядерные включения в гепатоцитах или гранулярные амфофильные включения в клетках Купфера. В лёгких не было обнаружено никаких признаков присутствия аденовируса [1, 3, 4].

Угроза для человека. Неизвестно, чтобы аденовирус, выделенный из морских львов, вызывал заболевание у человека.

Литература

1. *Britt J.O. Jr., Nagy A.Z., Howard E.B.* Acute viral hepatitis in California sea lions // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 1979. — V. 175. — № 9. — P. 921–923.
2. *De Guise S., Lagac A., Bfland P. et al.* Non-neoplastic lesions in beluga whales (*Delphinapterus leucas*) and other marine mammals from the St. Lawrence Estuary // J. Comp. Pathol. — 1995. — V. 112. — P. 257–271.
3. *Dierauf L.A., Lowenstine L.J., Jerome C.* Viral hepatitis (adenovirus) in a California sea lion // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 1981. — V. 179. — V. 11. — P. 1194–1197.
4. *Goldstein T., Colegrove K.M., Hanson M. et al.* Isolation of a novel adenovirus from California sea lions Zalophus californianus // Dis. Aquat. Organ. — 2011. — V. 94. — № 3. — P. 243–248.
5. *Smith A.W., Skilling D.E.* Viruses and virus diseases of marine mammals // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 1979. — V. 175. — № 9. — P. 918–920.
6. *Smith A.W., Skilling D.E., Benirschke K. et al.* Serology and virology of the bowhead whale (Balaena mysticetus) // J. Wildl Dis. — 1987. — V. 23. — P. 92–98.

2.4.1.9.2. Вирус морских львов Сан-Мигель (см. пар. 1.2.2.5.7)

(*Алексеев К.П., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И.*)

Калицивирус, близкородственный возбудителю везикулярной экзантемы свиней (ВВЭС) и способный заражать последних в экспериментальных условиях, был впервые выделен А. Смитом и соавт. в 1973 г. из морских львов на о. Сан-Мигель у побережья Калифорнии [5] и является одним из классических примеров преодоления вирусами межвидовых барьеров

[3]. Калицивирусы были выделены от ластоногих: ушастых тюленей (*Otariidae*) [6], моржей (*Odobenus rosmarus*) [2], атлантических афалин (*Tursiops truncatus*) [8], а кроме того, от представителя класса рыб: гиреллы калифорнийской (*Girella nigricans*) [7]. У нескольких видов усатых китов (*Mysticeti*) обнаружены АТ к различным серотипам ВВЭС [4].

В течение многих лет А. Смит и соавт. исследовали распространение калицивирусов у морских млекопитающих тихоокеанского побережья и пытались восстановить картину возникновения эпизоотической вспышки в 1950-е годы. Эти исследования были опубликованы в журнале Science (1980), где авторы сообщили об обнаружении недостающего звена экологической цепочки вируса: калифорнийская гирелла является переносчиком, благодаря которому калицивирусы эндемичны у морских млекопитающих, населяющих прибрежные воды Калифорнии [7]. Скармливание рыбы свиньям, по всей видимости, привело к преодолению вирусом межвидового барьера, в результате чего произошла вспышка везикулярной экзантемы свиней сначала в Калифорнии, а затем на всей территории США. До сих пор инфекция никогда не выявлялась у морских млекопитающих в Атлантическом океане. Введение калицивирусов морских млекопитающих свиньям приводит к развитию везикулярных поражений, идентичных тем, которые наблюдаются при везикулярной экзантеме.

Краткая характеристика болезни. Заболеванию подвержены преимущественно молодые животные. К возрасту 4 мес. большинство калифорнийских морских львов имеют нейтрализующие АТ к одному или нескольким серотипам ВВЭС. Наиболее типичным поражением у морских млекопитающих являются везикулы на коже, которые локализованы на ластах у тюленей, а у дельфинов часто ассоциированы со старыми шрамами и повреждениями кожи.

Этиология. Возбудитель относится к роду *Vesivirus* сем. *Caliciviridae*, недавно выделенному из сем. *Picornaviridae* [1]. В семейство входят четыре рода: *Vesivirus*, *Lagovirus*, *Norovirus* и *Sapovirus*. Для культивирования вируса в лабораторных условиях обычно используют культуру клеток Vero. Все эти вирусы, по-видимому, являются сероварианта ми ВВЭС [3, 5].

Патогенез и клиническая картина. У ластоногих везикулы особенно многочисленны на дорсальной стороне передних ласт. У дельфинов везикулы чаще ассоциированы с другими повреждениями кожи, в том числе со старыми шрамами. Везикулы имеют диаметр 1–3 мм. Как правило, после разрушения они оставляют углубления на коже, быстрозаживающие язвы, но иногда везикулы проходят без разрыва внешней оболочки, оставляя бляшкоподобные повреждения на коже. Повреждения кожи обычно проходят без какой-либо обработки или лечения. У ластоногих в некоторых случаях инфекция может приводить к преждевременным родам. Новорождённые при этом развивают интерстициальную пневмонию и энцефалит и плохо растут [2, 5].

Угроза для человека. У людей постоянный контакт с калицивирусами морских млекопитающих приводит к появлению нейтрализующих АТ.

В 1998 г. у сотрудника вирусологической лаборатории в штате Орегон (США) были описаны признаки заболевания, напоминающие грипп. Через 2 дня первые везикулы появились на пальцах рук, а ещё через 12 ч — на ладонях. Через сутки поражения возникли на ступнях и пальцах ног. В общей сложности появилось несколько десятков заполненных жидкостью везикул до 1 см в диаметре. Выздоровление наступило через 2 нед. [9].

Ограниченные поражения при случайном лабораторном заражении человека, а также выделение калицивируса от клинически больного примата указывают на то, что с этими вирусами следует обращаться осторожно как с потенциально опасными для человека.

Литература

1. *Berke T., Matson D.O.* Reclassification of the Caliciviridae into distinct genera and exclusion of hepatitis E virus from the family on the basis of comparative phylogenetic analysis // Arch. Virol. — 2000. — V. 145. — P. 1421–1436.
2. *Ganova-Raeva L., Smith A.W., Fields H. et al.* New Calicivirus isolated from walrus // Virus Res. — 2004. — V. 102. — № 2. — P. 207–213.

3. *Neill J.D., Meyer R.F., Seal B.S.* Genetic Relatedness of the Caliciviruses: San Miguel Sea Lion and Vesicular Exanthema of Swine Viruses Constitute a Single Genotype within the Caliciviridae // J. Virol. — 1995. — V. 69. — № 7. — P. 4484–4488.
4. *O'Hara T.M., House C., House J.A. et al.* Viral serologic survey of bowhead whales in Alaska // J. Wild Dis. — 1998. — V. 34. — № 1. — P. 39–46.
5. *Smith A.W., Akers T.G., Madin S.H. et al.* San Miguel sea lion virus isolation, preliminary characterization and relationship to vesicular exanthema of swine virus // Nature (London). — 1973. — V. 244. — P. 108–110.
6. *Smith A.W., Skilling D.E.* Viruses and virus diseases of marine mammals // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 1979. — V. 175. — № 9. — P. 918–920.
7. *Smith A.W., Skilling D.E., Dardiri A.H. et al.* Calicivirus pathogenic for swine: a new serotype isolated from opaleye Girella nigricans, an ocean fish // Science. — 1980. — V. 209. — № 4459. — P. 940–941.
8. *Smith A.W., Skilling D.E., Ridgway S.* Calicivirus-induced vesicular disease in cetaceans and probable interspecies transmission // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 1983. — V. 183. — № 11. — P. 1223–1225.
9. *Smith A.W., Berry E.S., Skilling D.E. et al.* In vitro isolation and characterization of a calicivirus causing a vesicular disease of the hands and feet // Clin. Infect. Dis. — 1998. — V. 26. — № 2. — P. 434–439.

2.4.1.9.3. Герпесвирусная инфекция морских млекопитающих (см. пар. 1.2.1.2.2) (*Алексеев К.П., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И.*)

Герпесвирусы были изолированы из новорождённых обыкновенных тюленей (*Phoca vitulina*) [7], калифорнийских морских львов (*Zalophus californianus*) [2] и длинномордого тюленя (*Halichoerus grypus*) [4]. Герпесвирусподобные частицы были обнаружены в кожных поражениях белухи (*Delphinapterus leucas*) [1] и тёмного дельфина (*Lagenorhynchus obscurus*) [9]. Поражения предположительно герпесвирусной этиологии наблюдаются у разнообразных ластоногих и китообразных [3].

Краткая характеристика болезни. Герпесвирусная инфекция широко распространена среди различных видов ластоногих, китов и дельфинов. У тюленей она может быть системной и протекать в форме ОРВЗ. Такая инфекция высококонтагиозная, и в скученных популяциях в условиях стресса смертность может достигать 50%. Несистемная инфекция проявляется в виде поражений кожи, которые у тюленей с шерстяным покровом имеют вид алопеций, а у дельфинов и китов — выпуклых или, наоборот, заглублённых в кожу бляшек. Инфекция может быть латентной, с повторными проявлениями клинических признаков у животных в условиях стресса или с иммуносупрессивным статусом.

Этиология. Два разных герпес-вируса были выделены и охарактеризованы у обыкновенных и длинномордых тюленей. Герпесвирус настоящих тюленей (сем. *Phocidae*) типа 1 (PhHV-1) является альфагерпесвирусом, родственным герпесвирусу собак, относится к роду *Varicellovirus*. PhHV-2 — предположительно гаммагерпесвирус и в настоящее время не классифицирован до рода. PhHV-1 и PhHV-2 способны вызывать системную инфекцию у тюленей, описаны многочисленные случаи заболевания и гибели обыкновенных и длинномордых тюленей. Высокая плотность популяции и условия стресса усугубляют тяжесть протекания болезни. В лабораторных условиях вирус культивируют на культурах клеток почки кошки (CRFK), почки тюленя (SeKC) или почки собаки (Vero) [4, 5].

Патогенез и клиническая картина. За исключением постмортального диагноза герпесвирусного энцефалита у павшей морской свиньи (*Phocoena phocoena*), сообщения о герпесвирусных заболеваниях у морских млекопитающих были ограничены клинически незначительными поражениями кожи и слизистых. У каланов (*Enhydra lutris*), проходивших реабилитационную обработку после разлива нефти в результате аварии на морской платформе, был обнаружен герпесподобный вирус, ассоциированный с сублингвальной язвой [8].

У молодых тюленей *Phoca vitulina* из Атлантики PhHV-1-инфекция приводила к появлению носовых выделений, воспалению слизистой полости рта, тошноте, диарее и повышенной температуре, вслед за чем развились кашель, пневмония, анорексия и летаргия, что могло привести к смерти в течение 1–6 сут. Заболеваемость в условиях стресса и тесного содержания большого количества особей может достигать 100%, а летальность — 50%. Инкуба-

ционный период, по всей видимости, составляет 10–14 сут. Тихоокеанские обыкновенные тюлени, инфицированные PhHV-1, склонны развивать проявления, связанные с дисфункцией печени и надпочечников. У длинномордых тюленей PhHV-2 связан с рецидивирующими ограниченными участками алопеции, примерно 0,5 см в диаметре. Герпетические поражения у белух обычно круглые, до 2 см в диаметре и могут казаться немного заглублёнными или, напротив, приподнятыми над кожей, похожими на растущую бородавку. Центральная часть поражённых участков может иметь пятна некроза или бородавчатые наросты. Свидетельств системной инфекции у китообразных нет [4, 5, 7].

Диагностика. Диагноз часто ставят после вскрытия или по клиническим признакам и наблюдениям характерных внутриядерных телец включения в биопсиях из поражений кожи, взятых на ранних стадиях. У тюленей при диагностировании интерстициальной пневмонии, ассоциированной с герпес-вирусом, необходимо исключить бронхиальную пневмонию, вызванную вирусом гриппа. В лабораторных условиях используют различные варианты ПЦР и иммунофлуоресцентное окрашивание заражённой культуры клеток.

Профилактика и меры борьбы. При системной герпесвирусной инфекции используют поддерживающую терапию. Во время описанной эпидемии оральное введение ацикловира не устранило инфекции, но привело к существенному снижению клинических проявлений первичной инфекции. Для снижения риска повторных проявлений герпесвирусной инфекции с некоторым успехом была использована также вакцинация 1 мл тривалентной полиовирусной вакциной. Однако несмотря на снижение остроты повторных проявлений инфекции, применение этой вакцины несет потенциальный риск для здоровья населения, потому что живой вирус полиомиелита может после вакцинации выделяться в окружающую среду. Ведутся исследования по разработке рекомбинантной вакцины, специально предназначенной для морских млекопитающих. Иммуносупрессия и стресс способствуют повторным проявлениям герпесвируса у латентно инфицированных животных [6].

Опасность для человека. На сегодняшний день нет оснований считать герпесвирусную инфекцию ластоногих и китообразных зоонозной.

Литература

1. *Barr B., Dunn J.L., Daniel M.D. et al.* Banford A. Herpes-like viral dermatitis in a beluga whale (Delphinapterus leucas) // J. Wildl Dis. — 1989. — V. 25. — № 4. — P. 608–611.
2. *Kennedy-Stoskopf S., Stoskopf M.K., Eckhaus M.A. et al.* Isolation of a retrovirus and a herpesvirus from a captive California sea lion // J. Wildl. Dis. — 1986. — V. 22. — № 2. — P. 156–164.
3. *Maness H.T., Nollens H.H., Jensen E.D. et al.* Phylogenetic analysis of marine mammal herpesviruses // Vet. Microbiol. — 2011. — V. 149. — № 1–2. — P. 23–29.
4. *Martina B.E., Jensen T.H., van de Bildt M.W. et al.* Variations in the severity of phocid herpesvirus type 1 infections with age in grey seals and harbour seals // Vet. Rec. — 2002. — V. 150. — № 18. — P. 572–575.
5. *Martina B.E., Verjans G.M., Harder T.C. et al.* Seal gammaherpesviruses: identification, characterisation and epidemiology // Virus Res. — 2003. — V. 94. — № 1. — P. 25–31.
6. *Martina B.E., Harder T.C., Osterhaus A.D.* Purification of phocid herpesvirus type 1 glycoproteins B and D and pilot studies of immunogenicity in mice // Vaccine. — 2006. — V. 24. — № 1. — P. 90–94.
7. *Osterhaus A.D., Yang H., Spijkers H.E. et al.* The isolation and partial characterization of a highly pathogenic herpesvirus from the harbor seal (Phoca vitulina) // Arch. Virol. — 1985. — V. 86. — № 3–4. — P. 239–251.
8. *Tseng M., Fleetwood M., Reed A. et al.* Mustelid herpesvirus-2, a novel herpes infection in northern sea otters (Enhydra lutris kenyoni) // J. Wildl. Dis. — 2012. — V. 48. — № 1. — P. 181–185.
9. *Van Bressem M.-F., Van Waerebeek K., Garcia-Godos A. et al.* Herpes-like virus in dusky dolphins, Lagenorhynchus obscurus, from coastal Peru // Mar. Mamm. Sci. — 1994. — V. 10. — P. 354–359.

2.4.1.9.4. Морбилливирусная инфекция морских млекопитающих (см. пар. 1.2.2.1.2) (*Алексеев К.П., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И.*)

Впервые морбилливирусная инфекция тюленей была описана в бывшем СССР в 1987 г., когда вирус чумы плотоядных стал причиной

массовой гибели тюленей на Байкале [6] и почти одновременно с этим в Северной Европе, где массовая гибель тюленей от морбилливирусной инфекции, вызванной вирусом чумы тюленей (PDV — phocine distemper virus), случилась годом позже [9]. Серологический анализ, проведённый после вспышки 1988 г. на севере Европы, показал, что морбилливирусная инфекция, вызванная PDV (вирус, выделенный от погибших в 1988 г. тюленей), распространена у нескольких видов ластоногих [10].

Краткая характеристика болезни. Заболеванию подвержены молодые тюлени, у которых развиваются общая слабость, анорексия, конъюнктивит с образованием корок, выделения из носа, диспения. Развивается пневмония с высокой смертностью среди особей, не переболевших ранее. Заболевание высококонтагиозное, крупные вспышки случаются в Северном море, массовая гибель животных отмечается в Средиземном море [5, 9].

Этиология. Возбудитель относится к РНК-содержащим вирусам сем. *Paramyxoviridae*. Настоящие тюлени (*Phocidae*) восприимчивы к вирусу чумы плотоядных (ВЧП) и близкородственному, но отличному морбилливирусу чумы обыкновенных тюленей (PDV). Киты и дельфины поражаются морбилливирусом китообразных (CeMV — cetacean morbillivirus), близкородственным вирусу чумы КРС и вирусу чумы мелких жвачных [1, 10]. CeMV — самый патогенный из известных вирусов китообразных и часто становится причиной массовой гибели животных [2]. Он был причиной гибели морских свиней (*Phocoena phocoena*) и дельфинов-белобочек (*Delphinus delphis*) у берегов Англии, полосатых дельфинов (*Stenella coeruleoalba*) в Средиземном море, афалин (*Tursiops truncatus*) в западной Атлантике и Мексиканском заливе. Детёныши гринд (*Globicephala*), беломордые дельфины (*Lagenorhynchus albirostris*), лысуны (*Pagophilus groenlandicus*), хохлачи (*Cystophora cristata*), тюлени-монахи (*Monachus monachus*) были подвержены инфекции PDV и/или CMV. Лысуны и гринды считаются природным резервуаром PDV и CMV соответственно [4]. В 2006 г. было установлено, что гринды могут быть инфицированы и морбилливирусом дельфинов, инфекция которым была подтверждена у 60 выбросившихся на берег особей на средиземноморском побережье Испании [5].

Смертность во время вспышек морбилливирусной инфекции может достигать десятков тысяч особей. Недавно PDV проник в наивную популяцию морских котиков в северной части Тихого океана. Это привело к почти 10-кратному сокращению численности животных Алеутского архипелага.

В настоящее время выделяют три различных штамма CeMV [2]: морбилливирус морских свиней [1], морбилливирус дельфинов [3] и морбилливирус гринд [7]. Культивирование PDV и CeMV на клетках линии Vero.

Патогенез и клиническая картина. Общее состояние больных животных угнетенное, ослабленное. Развивается пневмония. Животные истощены, на слизистых и мукозальных оболочках появляются язвы [1, 10].

Патологические изменения. Характерным признаком морбилливирусной инфекции являются увеличенные лимфоузлы, при гистологическом окрашивании которых отмечают некротический лимфаденит, образование многоядерных синцитиев. Наблюдается поражение селезёнки. Энцефалит, сопровождающийся образованием многоядерных синцитиев с тельцами включений в цитоплазме и/или ядрах, характерен для китообразных. Часто развивается интерстициальная пневмония. В ряде случаев наблюдают эрозирующий стоматит и эрозирующий некротический эзофагит. Типичны некротические поражения бронхиолярного и альвеолярного эпителия [2, 6, 9].

Специфическая профилактика и меры борьбы. Возможна поддерживающая терапия. Смертность в наивных популяциях высокая, часто из-за вторичных инфекций, обостряющихся на фоне иммуносупрессивного эффекта морбилливирусной инфекции. В европейских центрах спасения диких животных пробовали проводить вакцинацию морских млекопитающих вакциной против чумы плотоядных, которая не препятствовала заражению, но защищала от клинических проявлений [10]. В США была разработана ДНК-вакцина против морбилли-

вируса дельфинов, однако данных о её применении пока нет [8].

Литература

1. *Barrett T., Visser I.K., Mamaev L. et al.* Dolphin and porpoise morbilliviruses are genetically distinct from phocine distemper virus // Virol. — 1993. — V. 193. — № 2. — P. 1010–1012.
2. *Bellière E.N., Esperón F., Fernández A. et al.* Phylogenetic analysis of a new Cetacean morbillivirus from a short-finned pilot whale stranded in the Canary Islands // Res. Vet. Sci. — 2011. — V. 90. — № 2. — P. 324–328.
3. *Domingo M., Ferrer L., Pumarola M. et al.* Morbillivirus in dolphins // Nature. — 1990. — V. 348. — № 6296. — P. 21.
4. *Duignan P.J., House C., Geraci J.R. et al.* Morbillivirus infection in two species of pilot whales (Globicephala sp.) from the western Atlantic // Mar. Mamm. Sci. — 1995. — V. 11. — № 2. — P. 150–162.
5. *Fernandez A., Esperon F., Herraez P. et al.* Morbillivirus and pilot whale deaths, Mediterranean Sea // Emerging Infect. Dis. — 2008. — V. 14. — № 5. — P. 792–794.
6. *Likhoshway Ye.V., Grachev M.A., Kumarev V.P. et al.* Baikal seal virus // Nature. — 1989. — V. 339. — № 6222. — P. 266.
7. *Taubenberger J.K., Tsai M.M., Atkin T.J. et al.* Molecular genetic evidence of a novel morbillivirus in a long-finned pilot whale (Globicephalus melas) // Emerg. Infect. Dis. — 2000. — V. 6. — № 1. — P. 42–45.
8. *Vaughan K., Del Crew J., Hermanson G. et al.* A DNA vaccine against dolphin morbillivirus is immunogenic in bottlenose dolphins // Vet. Immunol. Immunopathol. — 2007. — V. 120. — № 3–4. — P. 260–266.
9. *Visser I.K., Kumarev V.P., Orvell C. et al.* Comparison of two morbilliviruses isolated from seals during outbreaks of distemper in north west Europe and Siberia // Arch. Virol. — 1990. — V. 111. — № 3–4. — P. 149–164.
10. *Visser I.K., van Bressem M.F., van de Bildt M.W. et al.* Prevalence of morbilliviruses among pinniped and cetacean species // Rev. Sci. Tech. (International Office of Epizootics). — 1993. — V. 12. — № 1. — P. 197–202.

2.4.1.9.5. Поксвирусная инфекция морских млекопитающих (см. пар. 1.2.1.3.10) (*Алексеев К.П., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И.*)

Поксвирусы — первые вирусы, выделенные от морских млекопитающих. В 1969 г. в Калифорнии был описан случай заболевания калифорнийских морских львов (*Zalophus californianus*) [11]. Поксвирус обнаружили при морфологическом анализе поражений кожи как у диких, так и у содержащихся в неволе ластоногих [13, 14]. Поражения у калифорнийских морских львов, обыкновенных тюленей (*Phoca vitulina*) [12] и длинномордых тюленей (*Halichoerus grypus*) [7], вероятно, вызваны парапоксвирусом. Поражения у южных морских львов (*Otaria byronia*) и северных морских котиков (*Callorhinus ursinus*), возможно, не связаны с ним. Ортопоксвирус был выделен из оспоподобных поражений у длинномордого тюленя, а также обнаружен у двух молодых сивучей (*Eumetopias jubatus*) [3]. Неизвестный поксвирус был ассоциирован с кожными поражениями у афалин (*Tursiops truncatus*) и у выбросившихся на берег атлантических белобоких дельфинов (*Lagenorhynchus acutus*). Также документированы случаи заболевания касаток (*Orcinus orca*), тёмных дельфинов (*Lagenorhynchus obscurus*), подвида дельфина-белобочки (*Delphinus capensis*), дельфинов Гектора (*Cephalorhynchus hectori*), аргентинских морских свиней (*Phocoena spinipinnis*) [2].

Краткая характеристика болезни. Вспышки обычно происходят среди молодых, перешедших с грудного вскармливания ластоногих, особенно попавших в неволю, что, по-видимому, связано со стрессом, который они переживают. Может быть, для начала инфекции необходимо нарушение целостности кожных покровов. Поражение кожи могут возникать повторно, что указывает на возможность персистенции вируса. Поксвирусы морских млекопитающих не вызывают системной инфекции. Хотя животные с острыми поксвирусными поражениями погибали, смерть была вызвана иными факторами [6–9].

Этиология. Возбудители относятся к сем. *Poxviridae* родам *Parapoxvirus* и *Orthopoxvirus*. По всей видимости, существуют несколько сероварианов каждого из вирусов, некоторые исследователи различают два варианта ортопоксвируса китообразных и отдельный ортопоксвирус сивучей. Парапоксвирусы также разделяют на вирусы морских львов, сивучей, обыкновенных и длинномордых тюленей. Культивируют поксвирусы на клетках почки быка (MDCK) и на клетках почки длинномордого тюленя [1, 8].

Патогенез и клиническая картина. У тюленей небольшие, кожистые, поднятые над кожей узелки 5–10 мм в диаметре возникают на голове, шее и ластах. Они могут разрастаться до 1,5–3,0 см в диаметре в течение 1-й недели и переходить в язву или вызывать образование новых поражений вокруг исходного на 2-ю неделю. После 4-й недели поражения кожи начинают проходить, хотя узловатые структуры могут оставаться до 15–18 нед.

Острая поксвирусная инфекция у китообразных может протекать на любой части тела, но чаще всего на голове, грудных плавниках, спинном плавнике и лопасти хвоста. Они варьируют от кольцевых или точечных поражений до чёрных, как пунктирная линия (типа «татуировки»). Кольцевые или точечные поражения одиночные, 0,5–3,0 см в диаметре, круглые или эллиптические, иногда сливающиеся пятна. Обычно они серые и могут иметь тёмно-серую границу, хотя иногда попадается и обратное цветовое соотношение [7, 9, 10].

Патологические изменения. После болезни могут оставаться участки алопеции и шрамовая ткань. Поражения могут персистировать месяцы и даже годы без очевидных болезненных для животного проявлений [10].

Диагностика. Дифференцировать заболевание следует в основном от острого стрептотрикоза (заболевания актиномицетной этиологии) и от калицивируса. Диагностика основана на присутствии эозинофильных, внутрицитоплазменных телец включения в биопсии из поражённого участка кожи и подтверждается идентификацией типичных поксвирусных частиц методом ЭМ [2].

Специфическая профилактика. Вакцинация не проводится. Терапия для контроля вторичной бактериальной инфекции имеет смысл только при нагноении поражённых поксвирусом участков кожи.

Опасность для человека. Парапоксвирусы ластоногих способны вызывать одиночные поражения на руках людей, работавших с больными животными без перчаток [6]. Более того, недавно был зарегистрирован случай переноса поксвируса от тюленя к человеку в результате укуса, когда лаборант, работавший с тюленем, был укушен в руку и вокруг укуса развились характерные поражения кожи. Методом ПЦР с последующим определением нуклеотидной последовательности амплифицированной ДНК подтверждена идентичность вируса из кожи человека вирусу укусившего его тюленя [4]. Это подчеркивает зоонозный потенциал поксвирусов морских млекопитающих, которые наряду с поксвирусами других млекопитающих находятся в центре внимания, в том числе военных медиков, как постоянная угроза здоровью человека и источник вновь возникающих болезней человека [5].

Литература

1. *Becher P., König M., Müller G. et al.* Characterization of sealpox virus, a separate member of the parapoxviruses // Arch. Virol. — 2002. — V. 147. — № 6. — P. 1133–1140.
2. *Bracht A.J., Brudek R.L., Ewing R.Y. et al.* Genetic identification of novel poxviruses of cetaceans and pinnipeds // Arch. Virol. — 2006. — V. 151. — № 3. — P. 423–438.
3. *Burek K.A., Beckmen K., Gelatt T. et al.* Poxvirus infection of Steller sea lions (Eumetopias jubatus) in Alaska // J. Wildl Dis. — 2005. — V. 41. — № 4. — P. 745–752.
4. *Clark C., McIntyre P.G., Evans A. et al.* Human sealpox resulting from a seal bite: confirmation that sealpox virus is zoonotic // Brit. J. Dermatol. — 2005. — V. 152. — № 4. — P. 791–793.
5. *Essbauer S., Pfeffer M., Meyer H.* Zoonotic poxviruses // Vet. Microbiol. — 2010. — V. 140. — № 3–4. — P. 229–236.
6. *Hicks B.D., Worthy G.A.* Sealpox in captive grey seals (Halichoerus grypus) and their handlers // J. Wildl. Dis. — 1987. — V. 23. — № 1. — P. 1–6.
7. *Müller G., Gröters S., Siebert U. et al.* Parapoxvirus infection in harbor seals (Phoca vitulina) from the German North Sea // Vet. Pathol. — 2003. — V. 40. — № 4. — P. 445–454.
8. *Nettleton P.F., Munro R., Pow I. et al.* Isolation of a parapoxvirus from a grey seal (Halichoerus grypus) // Vet. Rec. — 1995. — V. 137. — № 22. — P. 562–564.
9. *Simpson V.R., Stuart N.C., Stack M.J. et al.* Parapox infection in grey seals (Halichoerus grypus) in Cornwall // Vet. Rec. — 1994. — V. 134. — № 12. — P. 292–296.
10. *Smith A.W., Skilling D.E., Ridgway S.H. et al.* Regression of cetacean tattoo lesions concurrent with conversion of precipitin antibody against a poxvirus // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 1983. — V. 183. — № 11. — P. 1219–1222.

11. *Wilson T.M., Cheville N.F., Karstad L.* Seal pox. Case history // Wildl. Dis. — 1969. — V. 5. — № 4. — P. 412–418.
12. *Wilson T.M., Sweeney P.R.* Morphological studies of seal poxvirus // J. Wildl. Dis. — 1970. — V. 6. — № 2. — P. 94–97.
13. *Wilson T.M., Poglayen-Neuwall I.* Pox in South American sea lions (Otaria byronia) // Can. J. Comparat. Med. — 1971. — V. 35. — № 2. — P. 174–177.
14. *Wilson T.M., Dykes R.W., Tsai K.S.* Pox in young, captive harbor seals // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 1972. — V. 161. — № 6. — P. 611–617.

2.4.1.9.6. Прочие вирусные заболевания морских млекопитающих (*Алексеев К.П., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И.*)

Кроме рассмотренных нами выше вирусных болезней морских млекопитающих, существуют данные по единичным случаям выделения прочих вирусов, клиническая картина и паталогические изменения для которых не описаны. Тем не менее мы считаем нужным упомянуть о них, так как в дальнейшем, по мере накопления информации, эти вирусы могут оказаться важными патогенами морских млекопитающих.

В Норвегии пойманная раненая кольчатая нерпа (*Pusa hispida*) вела себя неуверенно, её состояние ухудшалось, и на 5-й день она стала проявлять агрессию. После вскрытия бешенство было подтверждено иммунофлуоресцентным окрашиванием тканей мозга. В это же время в окрестностях была зарегистрирована вспышка бешенства среди лисиц [9]. Другие рабдовирусы, выделенные из китообразных, которые не реагируют с антисыворотками к лиссавирусам, эфемовирусам или везикуловирусу, могут быть родственны рабдовирусам рыб [8].

Много сообщений о папилломавирусной инфекции у широкого спектра китообразных, включая нарвала (*Monodon monoceros*) и несколько видов усатых китов. Поражения сходны с теми, которые известны у наземных видов. Терапия отсутствует, поражения обычно самоограничивающиеся [3, 10].

У тихоокеанского белобокого дельфина (*Lagenorhynchus obliquidens*) с длинной историей болезни в неволе была обнаружена гепаднавирусная инфекция с агентом, подобным возбудителю гепатита В. Интересно, что у касатки из того же бассейна были обнаружены антитела к этому вирусу, что указывает на возможный межвидовой переход возбудителя. Подтверждений зоонозной трансмиссии нет [1].

Единственным известным на сегодняшний день ретровирусом морских млекопитающих является спумавирус, выделенный из поражений на коже калифорнийского морского льва, который затем погиб от инфекции *Pasteurella pneumonae*, осложнённой герпесвирусной инфекцией [5].

Иммуногистохимическое окрашивание, характерное для коронавирусной инфекции, получено у двух взрослых обыкновенных тюленей, умерших без клинических признаков, и у третьего, который погиб после скоротечной острой болезни, сопровождавшейся анорексией и нарушениями поведения [2]. Случай выделения и полногеномного секвенирования коронавируса, родственного коронавирусам группы III, описан нами во вступлении [6].

Энтеровирус, патогенность которого неизвестна, был выделен из ректального мазка серого кита (*Eschrichtius robustus*) и в настоящее время классифицирован как калицивирус [11].

Тяжёлый энтерит и рвота, которые быстро привели к смерти содержавшейся в неволе белухи, были предположительно вызваны парвовирусом, однако выделить вирус не удалось. Низкие титры нейтрализующих АТ к парвовирусу были обнаружены у нескольких сивучей на Аляске [3].

В зоопарке Канзас-Сити (США) заболели с признаками респираторного расстройства и пали три морских льва. В лёгких погибших животных был обнаружен новый аннеловирус (ZcAV), в том числе его двуцепочечная репликативная форма, что указывает на активное размножение вируса в тканях лёгкого. Методом ПЦР было показано присутствие аннеловируса в лёгких всех трех павших животных, тогда как у остальных морских львов, содержавшихся вместе с ними, ZcAV обнаружен не был. Известно также, что ZcAV выявляется в 11% случаев при обследовании лёгких диких калифорнийских морских львов [7].

Литература

1. *Bossart G.D., Brawner T.A., Cabal C. et al.* Hepatitis B-like infection in a Pacific white-sided dolphin (Lagenorhynchus obliquidens) // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 1990. — V. 196. — № 1. — P. 127–130.
2. *Bossart G.D., Schwartz J.C.* Acute necrotizing enteritis associated with suspected coronavirus infection in three harbour seals (Phoca vitulina) // J. Zoo Wildl. Med. — 1990. — V. 21. — № 1. — P. 2184–2187.
3. *Burek K.A., Gulland F.M., Sheffield G. et al.* Infectious disease and the decline of Steller sea lions (Eumetopias jubatus) in Alaska, USA: insights from serologic data // J. Wildl. Dis. — 2005. — V. 41. — № 3. — P. 512–524.
4. *Gottschling M., Bravo I.G., Schulz E. et al.* Modular organizations of novel cetacean papillomaviruses // Mol. Phylogenet. Evol. — 2011. — V. 59. — № 1. — P. 34–42.
5. *Kennedy-Stoskopf S., Stoskopf M.K., Eckhaus M.A. et al.* Isolation of a retrovirus and a herpesvirus from a captive California sea lion // J. Wildl. Dis. — 1986. — V. 22. — № 2. — P. 156–164.
6. *Mihindukulasuriya K.A., Wu G., Leger J.S. et al.* Identification of a Novel Coronavirus from a Beluga Whale by Using a Panviral Microarray // J. Virol. — 2008. — V. 82. — № 10. — P. 5084–5088.
7. *Ng T.F., Suedmeyer W.K., Wheeler E. et al.* Novel anellovirus discovered from a mortality event of captive California sea lions // J. Gen. Virol. — 2009. — V. 90. — № 5. — P. 1256–1261.
8. *Philippa J.D., Leighton F.A., Daoust P.Y. et al.* Antibodies to selected pathogens in free-ranging terrestrial carnivores and marine mammals in Canada // Vet. Rec. — 2004. — V. 155. — № 5. — P. 135–140.
9. *Prestrud P., Krogsrud J., Gjertz I.* The occurrence of rabies in the Svalbard Islands of Norway // J. Wildl. Dis. — 1992. — V. 28. — № 1. — P. 57–63.
10. *Robles-Sikisaka R., Rivera R., Nollens H.H. et al.* Evidence of recombination and positive selection in cetacean papillomaviruses // Virol. — 2012. — V. 427. — № 2. — P. 189–197.
11. *Smith A.W., Skilling D.E.* Viruses and virus diseases of marine mammals // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 1979. — V. 175. — № 9. — P. 918–920.

2.4.1.9.7. Грипп тюленей (*Pinnipeda: Phocidae*) (см. пар. 1.2.2.5.9)

(*Щелканов М.Ю., Львов Д.К., Алипер Т.И.*)

Тюлени — общее название для двух семейств морских млекопитающих из отряда ластоногих (*Pinnipedia*): настоящих (*Phocidae*) и ушастых (*Otariidae*) тюленей. У настоящих тюленей — например, гренландского тюленя (*Phoca groenlandica*), каспийского тюленя (*Ph. caspica*), морского зайца (*Erignathus barbatus*), ларги (*Ph. larga*) — отсутствуют ушные раковины, на передних конечностях имеются когти, а задние ласты не подгибаются вперёд при нахождении на суше для поддержания тела в отличие от ушастых тюленей, например сивуча (*Eumetopias jubatus*) или северного морского котика (*Callorhinus ursinus*).

Среди ушастых тюленей грипп до сих пор выявлен не был.

Циркуляцию вирусов гриппа А среди настоящих тюленей (*Pinnipedia*: *Phocidae*) впервые установила в 1980 г. группа Р.Г. Вебстера (Webster) во время крупной эпизоотии среди обыкновенных тюленей (*Phoca vitulina*) на северо-восточном побережье США (1979–1980). Заболевание у тюленей протекало в форме пневмонии с глубоким поражением лёгких. Смертность среди тюленей достигала 20% [4, 6, 12]. Вирус изолировался из лёгких и головного мозга больных и погибших особей. Прототипный штамм A/seal/Massachusetts/1/1980 был идентифицирован как принадлежащий к субтипу H7N7 (или $H_{av1}N_{eq1}$ согласно номенклатуре до 1980 г.) [12]. Этот вирус был причиной конъюнктивитов у людей, но не передавался от человека к человеку [11]. В период с июня 1982 г. по март 1983 г. на побережье Новой Англии[151] (США) разразилась новая эпизоотия среди обыкновенных тюленей со смертностью 2–4%. Этиологическим агентом оказался вирус гриппа А (H4N5) птичьего происхождения, изолированный из лёгких больных и погибших тюленей; прототипный штамм A/seal/Massachusetts/133/1982 (H4N5) [5].

Естественно, что после описанных событий северо-восточное побережье США привлекло внимание специалистов. В январе 1991 г. два штамма вируса гриппа А субтипа H4N6 — A/seal/MA/3807/1991 и A/seal/MA/3810/1991 — были изолированы в этом регионе из образцов лёгких тюленей, страдающих геморрагической

[151] Новая Англия (New England) — северно-восточный регион США, включающий в себя штаты Коннектикут, Мэн, Массачусетс, Нью-Гэмпшир, Род-Айленд и Вермонт; коммерческим и культурным центром региона считается г. Бостон.

пневмонией [2]. В период с сентября 1991 г. по апрель 1992 г. массовые заболевания и выбросы на берег больных китов с их последующей гибелью от лёгочной недостаточности в результате развития пневмонии имели место на полуострове Кейп-Код (штат Массачусетс, США). В январе–феврале 1992 г. из лёгких больных тюленей были изолированы три штамма вируса гриппа А субтипа H3N3[152]: A/seal/MA/3911/1992, A/seal/MA/3984/1992 и A/seal/MA/4007/1992 [2, 13].

S. Steuen и соавт. (1994) оценили иммунную прослойку среди гренландских тюленей (*Phoca groenlandica*) и хохлачей (*Cystophora cristata*) Баренцева моря к вирусу гриппа А как 4,2% (без субтипической дифференцировки). Результаты исследования [2] тридцати двух сывороток крови кольчатых нерп (*Ph. hispida*), собранных на побережье Аляски, показали, что один образец (3,1%) имеет специфические антитела одновременно против H3 и H7. O. Nielsen и соавт. (2001) приводят данные по обследованию методом твердофазного конкурентного ИФА на NP-белок сывороток крови 903 кольчатых нерп (*Ph. hispida*), добытых в период 1990–1997 гг. в арктической части Канады. Иммунная прослойка среди тюленей составила 2,5%. На основании сопоставления полученных результатов с данными о плотности популяций тюленей в указанном регионе, а также с информацией об эпизоотиях с высокой смертностью среди тюленей, этиологически связанных с вирусом гриппа А, авторы делают вывод о возможности распространения среди тюленей локальных эпизоотий, вызванных птичьими вариантами вируса гриппа А.

Помимо гриппа А, от обыкновенных тюленей (*Ph. vitulina*) был выделен вирус гриппа В (прототипный штамм B/seal/Netherlands/1/1999), который оказался филогенетически чрезвычайно близок к человеческим штаммам, циркулировавшим в начале 1990-х годов [9]. В работе [9] был ретроспективно обследован пул из 971 сыворотки крови тюленей, и оказалось, что 2,0% образцов, коллекционированных после 1995 г., содержат специфические антитела против вируса гриппа В. Антитела найдены в популяции тюленей [8]. При серологическом обследовании в 2002–2012 гг. 615 тюленей (*Phoca vitulina*, *Halichoerus grypus*), обитающих у датского побережья Северного моря, антитела к вирусу гриппа В обнаружены в 2010–2011 гг. у молодых животных с симптомами респираторного заболевания [1]. Роль настоящих тюленей (*Phocidae*) в поддержании циркуляции вируса гриппа В нуждается в дальнейшем изучении.

[152] В пятом издании Fields Virology вместо H3N3 ошибочно указано H3N2 [13, С. 1711].

Литература

1. *Bodewes R., Morick D., de Mutsert G. et al.* Recurring in influenza B virus infections in seals // Emerg. Infect. Dis. — 2013. — V. 19. — № 3. — P. 511–512.
2. *Callan R.J., Early G., Kida H. et al.* The appearance of H3 influenza viruses in seals // J. Gen. Virol. — 1995. — V. 76. — P. 199–203.
3. *Danner G.R., McGregor M.* Serologic evidence of influenza virus infection in a ringed seal (Phoca hispida) from Alaska // Marine Mam. Sci. — 1998. — V. 14. — P. 380–384.
4. *Geraci J.R., St Aubin D.J., Barker I.K. et al.* Mass mortality of harbor seal: pneumonia associated with influenza A virus // Science. — 1982. — V. 215. — P. 1129–1131.
5. *Hinshaw V.S., Bean W.J., Webster R.G. et al.* Are seals frequently infected with avian influenza viruses ? // J. Virol. — 1984. — V. 51. — P. 863–865.
6. *Lang G., Gagnon A., Geraci J.R.* Isolation of an influenza A virus from seals // Arch. Virol. — 1981. — V. 68. — № 3–4. — P. 189–195.
7. *Nielsen O., Clavijo A., Boughen J.A.* Serologic evidence of influenza A infection in marine mammals of Arctic Canada // J. Wildlife Dis. — 2001. — V. 37. — № 4. — P. 820–825.
8. *Ohishi K., Ninomiya A., Kida H. et al.* Serological evidence of transmission of human influenza A and B viruses to Caspian seals (Phoca caspica) // Microbiol. Immunol. 2002. — V. 46. — P. 639–644.
9. *Osterhaus A.D., Rimmelzwaan G.F., Martina B.E. et al.* Influenza B virus in seals // Science. — 2000. — V. 288. — P. 1051–1053.
10. *Steuen S., Have P., Osterhaus A.D. et al.* Serological investigation of virus infections in harp seals (Phoca groenlandica) and hooded seals (Cystophora cristata) // The Veterinary Record. — 1994. — V. 134. — P. 502–503.
11. *Webster R.G., Geraci J., Petursson G. et al.* Conjunctivitis in human beings caused by influenza A virus of seals // New Engl. J. Med. — 1981. — V. 304. — P. 911.

12. *Webster R.G., Hinshaw V.S., Bean W.J. et al.* Characterization of an influenza A virus from seals // Virology. — 1981. — V. 113. — P. 712–724.
13. *Wright P.F., Neumann G., Kawaoka Y.* Orthomyxoviruses // In: Fields Virology. — 5th ed. — Philadelphia; Baltimore; New York; London; Buenos Aires; Hong Kong; Sydney; Tokyo: Walter Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2007. — V. 2. — Ch. 48. — P. 1691–1740.

2.4.1.9.8. Грипп китообразных (*Cetacea: Balaenidae* и *Delphinidae*) (см. пар. 1.2.2.5.9) (*Щелканов М.Ю., Львов Д.К., Алипер Т.И.*)

Китообразные (*Cetacea*) — отряд млекопитающих, ведущих полностью водный образ жизни. В настоящее время этот отряд подразделяется на два подотряда: 1) усатые киты (*Mysticeti*), которые питаются, отцеживая из воды планктонные микроорганизмы, ракообразных, моллюсков, мелких рыб; 2) зубатые киты (*Odontoceti*) — плотоядные животные.

Циркуляцию вирусов гриппа А среди усатых китов впервые установили в 1976 г., когда отечественные учёные под руководством Д.К. Львова изолировали первые штаммы из лёгких и печени китов семейства полосатиковых (*Balaenopteridae*). Для изоляции вируса были использованы образцы внутренних органов 72 китов (65 проб ткани лёгкого, 72 — печени), добытых советской китобойной флотилией в южной части Тихого океана. В результате учёные получили 14 вирусных штаммов (13 — из лёгких, 1 — из печени). Прототипный штамм A/whale/Pacific Ocean/19/1976 (A/whale/PO/19/1976) классифицирован как принадлежащий субтипу (H0-H1) N_{av2}, или H1N3 согласно современной классификации) [1]. Этот вирус имел птичье происхождение и оказался близок к эпидемическим штаммам 1977 г. [4].

Циркуляция вирусов гриппа А от зубатых китов была впервые установлена в конце 1984 г., когда дельфины-гринды (*Globicephala melaena*) дважды массово выбрасывались на побережье штата Массачусетс (США): в октябре (97 особей) и в ноябре (23 особи). В октябре того же года на отмели недалеко от г. Портленд (штат Мэн, США) в течение 2 нед. находился ослабленный дельфин-гринда: животное имело шелушащуюся кожу, находилось в крайней степени истощения и испытывало трудности при нырянии и удержании на плаву, предпочитая ложиться брюхом на отмель. Водолазы загнали этого кита максимально близко к берегу, после чего он был поднят из воды и умерщвлён. Вскрытие выявило увеличение прикорневых лимфатических узлов лёгких (примерно в 5 раз против нормы), геморрагические проявления в лёгких, уменьшенную печень рыхлой консистенции. В научно-исследовательском центре, возглавляемом R.G. Webster (г. Мемфис, штат Теннесси, США), из внутренних органов больной гринды были изолированы два штамма вируса гриппа: A/whale/Maine/1/1984 (H13N9) (из прикорневых лимфатических узлов лёгких) и A/whale/Maine/2B/1984 (H13N2) (из лёгких и прикорневых лимфатических узлов лёгких) [3]. Последующее молекулярно-генетическое изучение этих штаммов совместной российско-американской группой учёных под руководством Д.К. Львова и R.G. Webster [2] позволило установить, что они относятся к числу слабовирулентных (по результатам анализа сайта протеолитического нарезания гемагглютинина) и филогенетически наиболее близки к штаммам от чайковых птиц (*Laridae*).

O. Nielsen и соавт. (2001) приводят данные по обследованию методом твердофазного конкурентного ИФА сывороток крови 708 китов, добытых в период 1984–1997 гг. в арктической части Канады. Иммунная прослойка среди белух (*Delphinapterus leucas*) в среднем за период 1987–1994 гг. составила 1,2%. Однако авторам работы [5] не удалось изолировать ни одного штамма вируса гриппа А.

В силу особенностей своего местообитания китообразные включены в цепочку циркуляции вирусов, связанных с чайками и крачками [1, 3, 6].

Литература

1. *Львов Д.К.* Грипп // Здоровье. — 1979. — № 1. — С. 7–11.
2. *Chambers T.M., Yamnikova S.S., Kawaoka Y. et al.* Antigenic and molecular characterization of subtype H13 hemagglutinin of influenza virus // Virology. — 1989. — V. 172. — P. 180–188.

3. *Hinshaw V.S., Bean W.J., Geraci J.R. et al.* Characterization of two influenza A viruses from a pilot whale // J. Virol. — 1986. — V. 58. — P. 655–656.
4. *Lvov D.K., Zhdanov V.M., Sazonov A.A. et al.* Comparison of influenza viruses isolated from man and from whales // Bull. WHO. — 1978. — V. 56. — № 6. — P. 923–930.
5. *Nielsen O., Clavijo A., Boughen J.A.* Serologic Evidence of Influenza A Infection in Marine Mammals of Arctic Canada // J. Wildlife Dis. — 2001. — V. 37. — № 4. — P. 820–825.
6. *Reperant L.A., Rimmelzwaan G.F., Kuiken T.* Avian influenza viruses in mammals // Rev. Sci. Tech. — 2009. — V. 28. — № 1. — P. 137–159.

2.4.1.10. Вирусные инфекции обезьян (*Львов Д.К., Костина Л.В., Козлов А.Н., Южаков А.Г., Забережный А.Д., Алипер Т.И.*)

Вирусология приматов насчитывает чуть более 100 лет. Основоположниками её являются Карл Ландштейнер и Эрвин Поппер, которые в 1908 г. показали, что полиомиелит — это вирусное заболевание, передающееся от обезьян. В течение последующих 40 лет вирусология приматов развивалась крайне медленно, однако несколько важных открытий в этот период тем не менее были сделаны. Так, например, в 1934 г. был обнаружен обезьяний вирус В, а затем показано, что он очень опасен для человека.

Прорыв в изучении вирусов обезьян был сделан в начале 1950-х годов, когда была изготовлена первая вакцина против полиомиелита. Именно обезьяны послужили моделью для оценки эффективности и безопасности вакцины. Интерес к вирусам приматов резко возрос. Именно в 1950–1960-х годах идентифицировано и охарактеризовано наибольшее количество вирусов обезьян.

Следующим этапом в развитии вирусологии приматов стало обнаружение СПИДа в 1981 г. ВИЧ-1 и ВИЧ-2 были обнаружены в 1982 г. и 1986 г. соответственно. Оба человеческих вируса произошли от обезьяньих предков — вирусов иммунодефицита обезьян (SIV — simian immunodeficiency virus). Эти открытия дали толчок для детального изучения ретровирусов обезьян. Надо также отметить, что исследования других обезьяньих вирусов в этот период продвигались гораздо менее интенсивными темпами.

Изучение вирусов приматов важно по нескольким причинам.

1. Обезьяны являются идеальной моделью для изучения человеческих вирусов. Поэтому необходимо как можно больше знать о возможных инфекциях обезьян, чтобы использовать их в качестве лабораторных животных.

2. Множество естественных вирусных инфекций приматов, которые в живой природе протекают субклинически, смертельно опасны для человека.

3. В отличие от традиционных лабораторных животных (мыши, крысы) обезьяны служат скрытыми носителями потенциально патогенных микроорганизмов, часть из которых вызывает смертельные заболевания у людей. В то же время приматы очень чувствительны ко многим заболеваниям человека.

В настоящий момент приматов используют для моделирования следующих заболеваний человека (табл. 2.4.14).

1. Вирусные гепатиты А, В, С, Е.
2. Геморрагические лихорадки:
   - Эбола, Марбург;
   - ЖЛ, денге, болезни леса Кьясанур;
   - Ласса, южноамериканские геморрагические лихорадки;
   - Рифт-Валли, хантавирусные геморрагические лихорадки.
3. Вирусные энцефалиты:
   - ЯЭ, ЛЗН, КЭ, Повассан, энцефалит Сент-Луис;
   - ВНЭЛ, ВЭЛ, ЗЭЛ;
   - буньявирусные энцефалиты.
4. Бешенство.
5. Оспа.
6. Инфекции респираторного тракта: грипп, ТОРС, РС-заболевание, метапневмовирусное заболевание.
7. Герпесвирусные инфекции.
8. Вирусные гастроэнтериты: рота- и норовирусные заболевания.
9. HTLV-I.
10. Полиомавирусная инфекция.
11. ЭВИ.
12. Корь.

Таблица 2.4.14

Вирусные болезни обезьян

Болезнь	Возбудитель			Заболевание человека	Основные симптомы
	семейство	род	вирус		
Парвовирусная инфекция обезьян	*Parvoviridae*	*Erythrovirus*	SPV	Нет	У здоровых животных латентная инфекция. У иммуносупрессивных животных развивается анемия
Инфекция вирусом SV-40	*Polyomaviridae*	*Polyomavirus*	SV-40	Нет	Субклиническое течение. В редких случаях развитие интерстициальной пневмонии и ренального тубулярного некроза
Оспа обезьян (см. пар. 2.3.8.3)	*Poxviridae*	*Orthopoxvirus*	MPV	Да	Папулёзно-пустулёзные поражения кожи и слизистых оболочек
Артеривирусная геморрагическая лихорадка	*Arteriviridae*	*Arterivirus*	ВГЛО (SHFV)	Нет	Лихорадка (часто с летальным исходом)
Аденовирусная инфекция обезьян	*Adenoviridae*	*Mastadenovirus*	АВО (SAdV)	Да	Респираторные и панкреатиты
СПИД обезьян	*Retroviridae*	*Lentivirus*	ВИО (SIV)	Не выявлено	Иммунодефицит
Вирусный гепатита В приматов	*Hepadnaviridae*	*Orthohepadnavirus*	ChHBV, GiHBV, OrHBV, WmHBV	Нет	Субклиническая инфекция. В редких случаях — активное повышение АЛТ в печени
Энтеровирусная инфекция приматов	*Picornaviridae*	*Enterovirus*	SEV	Нет	Латентная инфекция. Кишечные расстройства, интоксикация
Вирусный гепатит А приматов	*Picornaviridae*	*Hepatovirus*	SHAV	Неизвестно	Нарушение функции печени, развитие желтухи
Герпесвирусная инфекция обезьян вирусом В	*Herpesviridae*	*Simplexvirus*	CeHV-1	Да	Везикулярные поражения
Ветряная оспа обезьян	*Herpesviridae*	*Varicellovirus*	SVV, CeHV-9	Неизвестно	Лихорадка, везикулярные высыпания, геморрагическая сыпь, пневмония
Цитомегаловирусная инфекция обезьян	*Herpesviridae*	*Cytomegalovirus*	CeHV-8, RhCMV	Да	При инфицировании плода — патологии нервной системы
Лимфокриптовирусная инфекция обезьян	*Herpesviridae*	*Lymphocryptovirus*	LCV	Нет	Вызывает образование злокачественных лимфом
Радиновирусная инфекция макак-резусов	*Herpesviridae*	*Rhadinovirus*	RRV, CeHV-17	Неизвестно	При экспериментальном заражении — образование опухолей
Болезнь леса Кьясанур (см. пар. 2.3.10.4.1.4)	*Flaviviridae*	*Flavivirus*	KEDV	Да	Геморрагическая лихорадка, менингоэнцефалит
Денге (см. пар. 2.3.10.1.2.1)	*Flaviviridae*	*Flavivirus*	DENV-{1..4}	Да	Латентная инфекция
Жёлтая лихорадка (см. пар. 2.3.10.1.2.7)	*Flaviviridae*	*Flavivirus*	YFV	Да	Лихорадка, латентная инфекция

Продолжение табл. ↳

Окончание табл. 2.4.14

Болезнь	Возбудитель			Заболевание человека	Основные симптомы
	семейство	род	вирус		
Лихорадка Зика (см. пар. 2.3.10.1.2.10)	*Flaviviridae*	*Flavivirus*	ZIKV	Да	Лихорадка
Геморрагическая лихорадка Марбург (см. пар. 2.3.11.2.1.1)	*Filoviridae*	*Marburgvirus*	LVMARV	Да	Геморрагическая лихорадка
Геморрагическая лихорадка Эбола (см. пар. 2.3.11.2.1.2)	*Filoviridae*	*Ebolavirus*	TAFV, RESTV, SUDV, ZEBOV, BDBV	Да	Геморрагическая лихорадка
Майаро (см. пар. 2.3.10.1.1.9)	*Togaviridae*	*Alphavirus*	MAYV	Да	Латентная инфекция
Южноамериканские С-вирусные лихорадки (см. пар. 2.3.10.1.3.5)	*Bunyaviridae*	*Orthobunyavirus*	MTBV, APEUV, CARV, ORIV	Да	Лихорадка

На сегодняшний день существует более 20 тыс. статей, посвящённых вирусам обезьян. Вместе с тем существующие данные слишком разрозненны. В русскоязычной литературе практически не встречаются источники, в которых полноценно описываются вирусные заболевания приматов. В последнее время, однако, такие сводки появились [1, 2].

Литература

1. *Лапин Б.А., Джикидзе Э.К., Крылова Р.И. и др.* Проблемы инфекционной патологии обезьян. — М.: РАМН, 2004.
2. *Лапин Б.А., Джикидзе Э.К., Шевцова З.В. и др.* Моделирование инфекционных заболеваний человека на лабораторных приматах. — Сочи: Стерх, 2011. — 225 с.

2.4.1.10.1. Парвовирусная инфекция обезьян (см. пар. 1.2.1.3.9)

(*Львов Д.К., Костина Л.В., Козлов А.Н., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)

Самым известным парвовирусом является вирус В19 человека, вызывающий инфекционную эритему у детей [9]. Обезьяний аналог парвовируса В19 был выделен от макак. Он также обладает тропностью к эритроцитам и вызывает анемию, особенно у иммунодепрессивных обезьян [6]. Все человеческие и обезьяньи парвовирусы — представители подсем. *Parvovirinae* сем. *Parvoviridae*. Вирус В19 и его аналог у обезьян принадлежат к роду *Erythrovirus*, аденоассоциированные парвовирусы — роду *Dependovirus*. Международный комитет по таксономии вирусов выделил три вида обезьяньих парвовирусов: 1) SPV (simian parvovirus), или cynomolgus macaque parvovirus; 2) RmPV (rhesus macaque parvovirus); 3) PmPV (pig-tailed macaque parvovirus) [4]. Аббревиатура SPV используется для обозначения парвовируса яванских макак (cynomolgus macaque), а также для всех известных обезьяньих эритровирусов, обычно называемых парвовирусами [9]. Вирус В19 и SPV имеют гомологию по нуклеотидному составу 55%. Межвидовая гомология среди обезьяньих парвовирусов в среднем 70%, а в наиболее консервативных регионах генома 95–96% [1]. Две человеческие эритроидные линии клеток, KU812Ep6 и UT7/Epo, пермиссивны к SPV [2].

Эпизоотология. Естественными хозяевами всех известных обезьяньих парвовирусов являются макаки. Однако данные об инфекции у диких животных отсутствуют. Инфекция SPV распространена в колониях макак, содержащихся в неволе. Специфические АТ детектируются у 50% яванских макак и у 35% макак-резусов. Трансмиссия SPV в колониях осуществляется

воздушно-капельным путём, а также механически при различных манипуляциях по уходу за животными [3].

Клиническая картина и патогенез. У здоровых макак парвовирусная инфекция протекает инаппарантно либо в лёгкой форме [7]. У иммуносупрессивных животных SPV вызывает анемию, в некоторых случаях тяжёлую и с угрозой для жизни. Клинические проявления сходны с таковыми при инфекции вирусом B19 у людей. У больных макак наблюдают болезненное состояние, потерю веса, анорексию, диарею, дегидратацию, генерализованную лимфоаденопатию средней тяжести, спленомегалию. Характерным гематологическим синдромом является нормоцитарная/нормохромная анемия. Происходит значительная потеря зрелых эритроидных и миелоидных клеток, увеличивается количество мегакариоцитов. В препаратах костного мозга присутствует много недифференцированных клеток крови. Также обнаруживают незрелые эритроциты с внутриклеточными тельцами-включениями, содержащими парвовирусные частицы в большом количестве [3].

При парвовирусной инфекции у макак быстро развивается гуморальный иммунный ответ, антитела вырабатываются к структурным белкам VP1 и VP2.

Диагностика. К настоящему времени разработано и описано несколько вариантов тестов для выявления вирусного генома (ПЦР) и определения специфических АТ к белку VP2 [3, 6, 7]. Тем не менее сообщений о диагностической эффективности разработанных тестов нет.

Профилактика. Контроль парвовирусной инфекции обезьян в центрах приматологии не практикуется. Вместе с тем целесообразно использовать SPV-негативных обезьян в экспериментах, при которых воспроизводятся различные иммуносупрессорные состояния. Специфического лечения не разработано [8].

Литература

1. *Brown K.E., Green S.W., O'Sullivan M.G. et al.* Cloning and sequencing of the simian parvovirus genome // Virology. — 1995. — V. 210. — № 2. — P. 314–322.
2. *Brown K.E., Liu Z., Gallinella G. et al.* Simian parvovirus infection: a potential zoonosis // J. Infect. Dis. — 2004. — V. 190. — № 11. — P. 1900–1907.
3. *Brown K.E., Young N.S.* The simian parvoviruses // Rev. Med. Virol. — 1997. — V. 7. — № 4. — P. 211–218.
4. *Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al.* Virus taxonomy. — Elsevier academic press, 2005. — P. 1259.
5. *Green S.W., Malkovska I., O'Sullivan M.G. et al.* Rhesus and pig-tailed macaque parvoviruses: identification of two new members of the erythrovirus genus in monkeys // Virology. — 2000. — V. 269. — № 1. — P. 105–112.
6. *O'Sullivan M.G., Anderson D.C., Fikes J.D. et al.* Identification of a novel simian parvovirus in cynomolgus monkeys with severe anemia: a paradigm of human B19 parvovirus infection // J. Clin.Invest. — 1994. — V. 93. — № 4. — P. 1571–1576.
7. *O'Sullivan M.G., Anderson D.K., Goodrich J.A. et al.* Experimental infection of cynomolgus monkeys with simian parvovirus // J. Virol. — 1997. — V. 71. — № 6. — P. 4517–4521.
8. *Schroder C., Pfeiffer S., Wu G. et al.* Simian parvovirus infection in cynomolgus monkey heart transplant recipients causes death related to severe anemia // Transplantation. — 2006. — V. 81. — № 8. — P. 1165–1170.
9. *Voevodin A.F., Preston A.* Marx Simian Virology. — A John Wiley & Sons, Ltd., Publ., 2009. — 537 p.

2.4.1.10.2. Полиомавирусная инфекция обезьян (см. пар. 1.2.1.3.11) (*Львов Д.К., Костина Л.В., Козлов А.Н., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)

Прототипным полиомавирусом является мышиный вирус, вызывающий множественные опухоли у новорождённых мышей. Первый обезьяний полиомавирус был выделен в 1960 г. из первичной культуры клеток макак-резусов, использовавшейся для производства вакцины против полиомиелита [7]. Вирус, названный обезьяньим вакуолизирующим агентом или обезьяньим вирусом 40 (SV-40), был онкогенным для хомяков *in vivo* и трансформировал клетки хомяков и человека *in vitro* [5, 6].

Вскоре после открытия вируса было показано, что некоторые лоты вакцины против полиомиелита, произведённые за период 1955–1961 гг., контаминированы живым вирусом SV-40. Поэтому при производстве вакцины вместо культуры клеток макак-резусов начали использовать перевиваемую клеточную линию почек африканских зелёных мартышек (Vero).

Вирус SV-40 с успехом использовался учёными в качестве модельной системы при изучении таких основных биологических процессов, как транскрипция, репликация ДНК, процессинг РНК, онкогенная трансформация. SV-40 является одним из самых изученных вирусов животных [11].

В 1970 г. от человека [2] и обезьян [8] было выделено несколько близких к SV-40 вирусов. Из них два человеческих полиомавируса, JC и BK, обладают медицинской значимостью. Позднее было описано ещё несколько полиомавирусов обезьян.

Полиомавирусы относятся к сем. *Polyomaviridae* роду *Polyomavirus*. Международный комитет по таксономии вирусов выделил следующие виды полиомавирусов обезьян: African green monkey polyomavirus (AgmPyP), Baboon polyomavirus 2 (BaPyV-2), Simian virus 40 (SV-40), Simian virus 12 (SV-12) [1]. Ещё три вируса обезьян (cynomolgus macaque, chimpanzee, squirrel monkey) — кандидаты на присоединение к роду *Polyomavirus* [3, 9, 10].

Инфекция обезьян вирусом SV-40. Естественным хозяином вируса считаются макаки-резусы. Однако немного известно о данной инфекции в дикой природе. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что SV-40-инфекция слабо распространена среди диких макак, включая и макак-резусов. Так, при серологическом скрининге показан низкий уровень распространения SV-40 среди маготов (*M. sylvanus*) на Гибралтаре (1,4%, n = 130) и мавританских макак-крабоедов (*M. fascicularis*) (8,8%, n = 136).

Необычайно высокий уровень распространения SV-40-инфекции (90%, n = 39) установлен в популяции макак-резусов с полувольным содержанием. У макак, содержащихся в неволе, инфекция обнаружена у 40–75% исследованных животных (*M. mulatta*, *M. fascicularis*, *M. sylvanis*, *M. tonkeana*, *M. fuscata*, *M. nigra*, *M. arctoides*, *M. thibetana*, *M. nemestrina*). Наивысший уровень сероконверсии (95%, n = 161) установлен у макак-резусов, завезенных их Китая.

Совсем немного известно о способах трансмиссии SV-40. Относительно небольшой процент (10%) макак-резусов в неволе позитивны на SV-40 в течение первого года жизни. Следовательно, вертикальный и перинатальный пути передачи вируса играют незначительную роль по крайней мере в распространении SV-40 в неволе. Сильное увеличение уровня инфицированности животных (до 55–60%) наблюдается в течение второго года жизни, который после достижения полового созревания значительно не возрастает. Точно неясно, насколько важен контактный путь в передаче вируса [10, 11].

Как правило, инфекция SV-40 у макак имеет субклиническое течение. Патологические изменения у инфицированных животных наблюдаются очень редко. У молодых обезьян описано развитие интерстициальной пневмонии и ренального тубулярного некроза [4]. У иммуносупрессивных макак-резусов (*M. mulatta*) полиомавирус SV-40 вызывает прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию.

Диагностика инфекции основана на определении специфических АТ и обнаружении вирусной ДНК.

Литература

1. *Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al.* Virus taxonomy. — Elsevier academic press. — 2005. — P. 1259.
2. *Gardner S.D., Field A.M., Coleman D.V. et al.* New human papovavirus (BK) isolated from urine after renal transplantation // Lancet. — 1971. — V. 7712. — P. 1253–1257.
3. *Johne R., Enderlein D., Nieper H. et al.* Novel polyomavirus detected in the feces of a chimpanzee by nested broad-spectrum PCR // J. Virol. — 2005. — V. 79. — № 6. — P. 3883–3887.
4. *Sheffield W.D., Strandberg J.D., Braun L. et al.* Simian virus 40-associated fatal interstitial pneumonia and renal tubular necrosis in a rhesus monkey // J. Infect. Dis. — 1980. — V. 142. — № 4. — P. 618–622.
5. *Shein H.M., Enders J.F.* Transformation induced by simian virus 40 in human renal cell cultures. I. Morphology and growth characteristics // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1962. — V. 48. — P. 1164–1172.
6. *Shein H.M., Enders J.F., Levinthal J.D. et al.* Transformation induced by simian virus 40 in newborn Syrian hamster renal cell cultures // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1963. — V. 49. — P. 28–34.
7. *Sweet B., Hilleman M.* The vacuolating virus, SV 40 // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1960. — V. 105. — P. 420–427.
8. *Valis J.D., Newell N., Reissig M. et al.* Characterization of SA12 as a simian virus 40-related papovavi-

rus of chacma baboons // Infect. Immun. — 1977. — V. 18. — № 1. — P. 247–252.
9. *van Gorder M.A., Della P.P., Henson J.W. et al.* Cynomolgus polyoma virus infection: a new member of the polyoma virus family causes interstitial nephritis, ureteritis, and enteritis in immunosuppressed cynomolgus monkeys // Amer. J. Pathol. — 1999. — V. 154. — № 4. — P. 1273–1284.
10. *Verschoor E.J., Groenewoud M.J., Fagrouch Z. et al.* Molecular characterization of the first polyomavirus from a NewWorld primate: squirrel monkey polyomavirus // J. Gen. Virol. — 2008. — V. 89. — Pt. 1. — P. 130–137.
11. *Verschoor E.J., Niphuis H., Fagrouch Z. et al.* Seroprevalence of SV40-like polyomavirus infections in captive and free-ranging macaque species // J. Med. Primatol. — 2008. — V. 37. — № 4. — P. 196–201.
12. *Voevodin A.F., Preston A.* Marx Simian Virology. — A John Wiley & Sons, Ltd., Publ., 2009. — 537 p.

2.4.1.10.3. Вирусы гепатита В приматов (см. пар. 1.2.1.3.5)

(*Львов Д.К., Костина Л.В., Козлов А.Н., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)

Вирусы гепатита приматов (SHBV — simian hepatitis B virus) были описаны вскоре после открытия гепатита В человека. В последующие 20 лет появилось много работ, посвящённых их изучению. Однако только в начале 90-х годов прошлого века, когда был полностью расшифрован геном SHBV, было показано, что их нуклеотидные последовательности существенно отличаются от всех известных генотипов вируса гепатита В человека [13].

Этиология. Все гепадновирусы приматов относятся к роду *Orthohepadnavirus* сем. *Hepadnaviridae* [2]. Гепадновирусы шимпанзе (ChHBV — chimpanzee hepatitis B virus), гиббона (GiHBV — gibbon hepatitis B virus) и орангутанга (OrHBV — orangoutang hepatitis B virus) филогенетически чётко отличаются от HBV человека, а также других представителей данного рода. Тем не менее данные вирусы, согласно последней классификации, не выделяются в качестве отдельных видов. Только вирус гепатита В шерстистой обезьяны (WMHBV — woolly monkey hepatitis B virus) был выделен в отдельный вид.

Эпизоотология. Обезьяньи HBV-подобные вирусы обнаружены у шимпанзе (*Pan troglodytes*), гиббонов (*Hylobates* sp. и *Nomascus* sp.), горилл (*Gorilla gorilla*), орангутангов (*Pongo pygmaeus*), шерстистых обезьян (*Lagothrix lagotricha*), бабуинов (*Papio ursinus orientalis*).

В более ранних исследованиях упоминалось о возможности инфицирования вирусами SHBV нечеловекообразных обезьян, таких как африканские мартышки (*Cercopithecus torquatus, C. mona, C. nictitans, C. erythrotis, Cebus albiforms, Mandrillus sphinx, Mn. leucophaeus*) и обезьяны Нового Света (*Saimiri sciureus, Callithrix jacchus, Saquinus oedipus*). Однако более поздние исследования с помощью серологических методов и ПЦР не подтвердили эти данные [11].

Таким образом, несмотря на все многообразие видов приматов, по-видимому, инфекция вирусами SHBV ограничивается только вышеперечисленными видами.

До сих пор не найдены перевиваемые клеточные линии для наработки и выделения SHBV. Поэтому для диагностики данной инфекции используют серологические тесты на основе обнаружения HBsAg в ИФА, а также ПЦР. Вместе с тем обнаружение HBsAg само по себе не может считаться убедительным доказательством вирусного гепатита В у обезьян. Даже при высоком качестве использующихся HBsAg-тест-систем в редких случаях отмечаются ложноположительные результаты. Кроме того, тесты для обнаружения HBsAg не дают различий между человеческими и обезьяньими вирусами.

В настоящее время ПЦР служит оптимальным методом для выявления носителей обезьяньего вируса гепатита В. Сейчас известно более 40 последовательностей генома вируса SHBV, которые могут быть либо общими, либо специфичными для определённых групп обезьян [6, 10, 11].

По аналогии с человеческой HBV-инфекцией обезьяньи HBVs передаются половым путём, а также от матери ребёнку. Передача инфекции через кровь, вероятно, также возможна в естественных условиях, но подтверждения этому факту не найдено.

Все вирусы SHBV в живой природе, по всей видимости, слабопатогенны для своих хозяев, а инфекция протекает субклинически [1, 12].

ChHBV обнаруживается среди диких колоний шимпанзе, а также в питомниках лабораторных животных. В исследованиях, проведенных среди 600 шимпанзе, около 10% животных оказались носителями ChHBV. Вирус был идентифицирован в 1988 г., когда удалось установить его полную геномную последовательность. Тем не менее, окончательно его отделили от остальных генотипов HBV лишь несколько лет спустя. На 2008 г. удалось секвенировать 13 различных генопипов ChHBV [16]. По филогенетическому анализу выделяют 4 различных субтипа вируса (ChHBV-{1..4}), которые были выделены из *P. t. troglodytes*, *P. t. schweinfurthii*, *P. t. vellerosus* и *P. t. verus*. Однако только один изолят (Ch-RC170-1gab) из четырёх был выделен от диких шимпанзе (*P. t. troglodytes*), обитающих в Габоне. Состав генома ChHBV такой же, как и у человеческого HBV. Различие составляют лишь несколько аминокислотных замен [5, 6].

В естественных условиях вирус ChHBV передаётся при половых контактах, а также вертикально от матери к ребёнку. Кроме того, вирус выделяется во внешнюю среду с фекалиями и именно таким путём может передаваться другим шимпанзе [6].

Передачи вируса ChHBV от инфицированных шимпанзе ухаживающим за ними сотрудникам виварие и центров по изучению приматов не наблюдалось. Вместе с тем случаи инфицирования шимпанзе человеческим HBV известны. Так, в Лондонском зоопарке при исследовании 16 животных на наличие вируса ChHBV у 3 был обнаружен HBV. Каким образом животные инфицировались человеческим HBV, осталось невыясненным [3].

GiHBV. Первые серологические данные о том, что гиббоны могут инфицироваться вирусом гепатита В, были получены в 1969 г. Тем не менее только в 1991 г. было показано, что GiHBV отличается от всех человеческих HBVs. Несколько лет спустя с помощью филогенетического анализа была установлена полная последовательность генома GiHBV [4].

GiHBV-инфекция распространена у различных видов и подвидов гиббонов *Hylobates* и *Nomascus*. Из исследованных в дикой природе гиббонов *Nomascus* sp. 55 из 213 (25,8%) были инфицированы GiHBV. Эта инфекция была также обнаружена у диких гиббонов *Hylobates pileates*: 4 из 9 (44%) обследованных животных. Но всё же полученных данных недостаточно, чтобы дать объективную оценку распространённости вируса GiHBV [10].

GiHBV — пожалуй, самый изученный гепадновирус приматов с точки зрения данных о геноме вируса. В настоящий момент известны последовательности генома 26 различных изолятов вируса. По результатам филогенетического анализа выделяют 8 субтипов вируса GiHBV, обозначаемых как GiHBV-{1..8}. Субтипы GiHBV-{3..5} тесно связаны между собой и поражают виды рода *Nomascus*, остальные виды рода *Hylobates* [16].

Является ли GiHBV патогенным для своих естественных хозяев, до сих пор неизвестно. Однако в некоторых работах было описано повышение активности АЛТ в печени у хронических носителей GiHBV [8].

Мало что известно и о способах передачи вируса. Предполагают, что вирус может передаваться как горизонтальным, так и вертикальным путём. В то же время известен только один случай передачи вируса от матери ребёнку [8].

Шимпанзе и орангутанги восприимчивы к GiHBV-инфекции. Никаких доказательств передачи GiHBV от гиббонов людям не найдено [8].

OrHBV. Серологические исследования содержащихся в неволе орангутангов с помощью тест-систем, направленных на обнаружение HBsAg, свидетельствуют о высокой распространённости OrHBV-инфекции среди этих животных. Из 195 подопытных животных 83 были положительными на наличие либо HBsAg, либо анти-HBs-АТ, и 15 из них были признаны хроническими носителями [14, 15].

У 18 животных исследовали клинические и биохимические показатели в течение длительного времени. Семнадцать OrHBV-положительных орангутангов были клинически здоровы и имели нормальные уровни ферментов печени в течение всего периода наблюдений.

У одного животного наблюдался умеренно повышенный уровень АЛТ, хотя гистопатологические исследования не выявили никаких отклонений. Таким образом, OrHBV-инфекция орангутангов, видимо, носит субклинический характер, правда, на настоящий день имеется слишком мало данных, чтобы сделать окончательный вывод.

Анализ геномных последовательностей OrHBV показал, что данный вирус тесно связан с HBV человека, но в то же время чётко отличается от него. Сегодня выделено два варианта OrHBV: OrHBV-Somad и OrHBV-Papa. Уровень гомологии между этими двумя вариантами составляет 95% [12].

WMHBV. вгДНК данного вируса была выделена из шерстистых обезьян (*Lagothrix lagotrica*). При исследовании сывороток группы из 6 обезьян специфические маркеры HBV были обнаружены у 4 животных [4].

Геномная последовательность WMHBV отличается от всех последовательностей HBV человека и других приматов. Интересно, что ближайший родственник WMHBV не обезьяний вирус, а человеческий HBV генотипа F [4].

WMHBV, по всей видимости, может экспериментально передаваться шимпанзе и паукообразным обезьянам, однако вирус, вероятно, непатогенен для этих видов.

До сих пор обсуждается вопрос о том, могут ли обезьяны быть естественным резервуаром вируса HBV в живой природе. Если такое возможно, то о полном искоренении вируса не может быть и речи. Обнадёживает тот факт, что ещё не было ни одного случая передачи обезьяньего HBV человеку [12].

Литература

1. *Dickens C., Kew M.C., Purcell R.H. et al.* Occult Hepatitis B virus infection in Chacma baboons, South Africa // Emerg. Infect. Dis. — 2013. — V. 19. — № 4. — P. 598–605.
2. *Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al.* Virus taxonomy. — Elsevier academic press. — 2005. — P. 1259.
3. *Hu X., Margolis H.S., Purcell R.H. et al.* Identification of hepatitis B virus indigenous to chimpanzees // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — V. 97. — № 4. — P. 1661–1664.
4. *Lanford R.E., Chavez D., Brasky K.M. et al.* Isolation of a hepadnavirus from thewoolly monkey, a New-World primate // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1998. — V. 95. — № 10. — P. 5757–5761.
5. *Makuwa M., Souquiere S., Bourry O. et al.* Complete-genome analysis of hepatitis B virus from wild-born chimpanzees in central Africa demonstrates a strain-specific geographical cluster // J. Gen. Virol. — 2007. — V. 88. — № 10. — P. 2679–2685.
6. *Makuwa M., Souquiere S., Clifford S.L. et al.* Identification of hepatitis B virus genome in faecal sample from wild livingchimpanzee (Pan troglodytes troglodytes) in Gabon // J. Clin. Virol. — 2005. — V. 34. — P. 83–88.
7. *Mimms L.T., Solomon L.R., Ebert J.W. et al.* Fields H. Unique preS sequence in a gibbonderived hepatitis B virus variant // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1993. — V. 195. — № 1. — P. 186–191.
8. *Noppornpanth S., Haagmans B.L., Bhattarakosol P. et al.* Molecular epidemiology of gibbon hepatitis B virus transmission // J. Gen. Virol. — 2003. — V. 84. — № 1. — P. 147–155.
9. *Robertson B.H., Margolis H.S.* Primate hepatitis B virus-genetic diversity, geography and evolution // Rev. Med. Virol. — 2002. — V. 12. — № 3. — P. 133–141.
10. *Sall A.A., Starkman S., Reynes J.M. et al.* Frequent infection of Hylobates pileatus (pileated gibbon) with species-associated variants of hepatitis B virus in Cambodia // J. Gen. Virol. — 2005. — V. 86. — № 2. — P. 333–337.
11. *Starkman S.E., MacDonald D.M., Lewis J.C. et al.* Geographic and species association of hepatitis B virus genotypes in non-human primates // Virology. — 2003. — V. 314. — № 1. — P. 381–393.
12. *Verschoor E.J., Warren K.S., Langenhuijzen S. et al.* Analysis of two genomic variants of orangutan hepadnavirus and their relationship to other primate hepatitis B-like viruses // J. Gen. Virol. — 2001. — V. 82. — № 4. — P. 893–897.
13. *Voevodin A.F., Preston A.* Marx Simian Virology. A John Wiley & Sons, Ltd., Publ., 2009. — 537 p.
14. *Warren K.S., Heeney J.L., Swan R.A. et al.* A new group of hepadnaviruses naturally infecting orangutans (Pongo pygmaeus) // J. Virol. — 1999. — V. 73. — № 9. — P. 7860–7865.
15. *Warren K.S., Niphuis H., Heriyanto E.J. et al.* Seroprevalence of specific viral infections in confiscated orangutans (Pongo pygmaeus) // J. Med. Primatol. — 1998. — V. 27. — № 1. — P. 33–37.
16. *Yang J., Xi Q., Deng R. et al.* Identification of interspecies recombination among hepadnaviruses infecting cross-species hosts // J. Med. Virol. — 2007. — V. 79. — № 11. — P. 1741–1750.

2.4.1.10.4. Герпесвирусная инфекция приматов (см. пар. 1.2.1.2.2)

(*Львов Д.К., Костина Л.В., Козлов А.Н., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)

Обезьяний вирус В (CeHV-1 — *Cercopithecine* herpesvirus 1) принадлежит к сем. *Herpeviridae* подсем. *Alphaherpesvirinae* роду *Simplexvirus*. Природными хозяевами являются азиатские макаки. Передача В-вируса другим приматам и человеку может приводить к серьёзным заболеваниям и смерти от энцефаломиелита [5].

Обезьяний В-вирус был выделен в 1932 г. от доктора Brebner после его смерти. Молодой врач был укушен заражённой обезьяной, а через непродолжительное время у него развились симптомы энцефалита. При вскрытии и изучении поражённых тканей был выделен вирус, напоминавший ВПГ, впоследствии названный В-вирус. Распространение вируса и патогенез подобен тому, как это происходит у герпесвирусов человека. При первичной инфекции сначала развиваются везикулярные поражения на поверхности слизистых оболочек в полости рта и вокруг губ. Поражаются слизистые оболочки глаз. Если первичная инфекция носит лёгкий характер, то везикулярные поражения проходят без образования рубцов в течение 14 сут. Формируется латентная инфекция. Вирус циркулирует в сенсорных ганглиях и выделяется со слюной, мочой, половыми секретами. Вирус может реактивироваться спонтанно, без клинических признаков болезни, а также под воздействием стресса, с наступлением сезона размножения либо в связи с перемещением животных или при ослаблении иммунной системы. Было показано, что частота рецидивов герпесвирусной инфекции возрастает с увеличением возраста у макак [29].

Передача инфекции происходит при половом акте, а также при укусах животных. Было показано, что при вскармливании новорождённых макак серопозитивными матерями заражения не происходило. Заражение вирусом CeHV-1 других видов обезьян может иметь фатальные последствия. Например, передача CeHV-1 от львинохвостых макак вызвала вспышку с высокой смертностью в колонии обезьян De Brazza. Кроме того, было показано, что McHV-1 служит причиной смертельной болезни в колониях обезьян-капуцинов и мартышек [2].

Человек может заразиться CeHV-1 при контакте с инфицированными животными, при попадании слюны или мочи на слизистые оболочки, при укусах, а также в лабораторных условиях при контакте с инфицированными клетками и тканями. В районе укусов или на слизистых сначала развиваются кожные поражения, сходные с симптомами ВПГ-инфекции. Затем развиваются симптомы, включающие лихорадку, болевые ощущения, усталость, головные боли и тошноту. В большинстве случаев неврологических осложнений наблюдаются атаксия, восходящий вялый паралич. В 88% документально подтверждённых случаев заражения происходило развитие энцефалита. С момента открытия вируса было зарегистрировано более 200 летальных случаев. Последний случай заражения и смерти произошёл в 2008 г в Атланте (штат Джорджия, США). В 2002 г. было 26 зарегистрированных случаев инфицирования человека В-вирусом, 16 из которых привели к смерти [3].

Диагностика основывается на выделении вируса из тканей заражённого животного, а также обнаружении специфических анти-CeHV-1-антител в сыворотках крови животных методом ИФА [9]. Также в настоящее время для диагностики CeHV-1-инфекции применяется ПЦР [14].

Для лечения заболевших животных и людей, применяются такие препараты, как ацикловир или ганцикловир, хотя эффективность действия данных препаратов в десятки раз ниже, чем при лечении ВПГ-инфекции. В настоящее время ведётся разработка вакцин, которые могли бы ограничить или предотвратить развитие CeHV-1-инфекции у животных и человека. Идут испытания ДНК-вакцин, содержащих гены gD- и gB-белков CeHV-1. Данные вакцины были опробованы на мышах и макаках, и получены оптимистичные результаты. Введение вакцин стимулировало развитие как гуморального, так и клеточного иммунитета [15, 17].

Вирус ветряной оспы обезьян (SVV — Simian Varicella Virus) (CeHV-9 — Cercopithecine

herpesvirus 9) принадлежит к роду *Varicellovirus* подсем. *Alphaherpesvirinae* сем. *Herpesviridae*. Вызывает естественное заболевание обезьян Старого Света [6].

SVV был открыт в конце 60-х годов прошлого века после серии вспышек данного заболевания в природных колониях обезьян. На основе размера и морфологии вирусных частиц он был отнесен к вирусам герпеса. Позднее было установлено, что данный вирус имеет большое сходство с вирусом ветряной оспы человека [5]. Геномы SVV и вируса VZV человека эволюционно связаны и имеют 70–75% гомологии ДНК [12]. Перевивается на клеточных культурах Vero, BSC1, CV1 с развитием ЦПД.

В течение последних десятилетий вспышки ветряной оспы обезьян регулярно происходят по всему миру. Они регистрируются в различных исследовательских центрах по изучению приматов, причём смертность животных достигает 50%. Наиболее крупные вспышки данного заболевания произошли в 80-х годах прошлого века в Мэриленде (1981), Северной Каролине (1983) и Вирджинии (1984). В общей сложности заболело 101 животное. Летальность составила 44% [11].

В условиях живой природы основные вспышки заболевания произошли в период между 1967 и 1974 гг. в колониях африканских обезьян *Pates*, африканских зелёных мартышек, макак *Cynomolgus*, свинохвостых макак (*Macaca nemestrina*) и японских макак. Большинство вспышек было связано с высокой заболеваемостью и летальностью, которая порой достигала 40% [10].

Вирус передаётся аэрозольным способом при контакте с заражёнными животными, а также при половых актах и укусах. Выделяется со слюной, мочой, половыми секретами [5]. Инкубационный период 7–14 сут, в течение которого вирус распространяется по всему телу. Клинические признаки инфекции включают лихорадку, везикулярные высыпания на коже, животе и конечностях, которые появляются на 8–10-е сутки после заражения [13]. Высыпания также могут быть в полости рта, на языке, дёснах и достигают своего максимума на 11–13-е сутки после заражения. Затем проявляются другие симптомы, в том числе небольшое повышение температуры, вялость, потеря аппетита, мягкий гепатит, повышение уровня фермента аминотрансферазы. Тяжёлое течение инфекции сопровождается геморрагической сыпью и может приводить к пневмонии и гепатиту. Гистопатологические изменения происходят в коже, лёгких, печени, селезёнке и других тканях.

Хотя инфекция вирусом SVV может быть фатальной, животные могут переболевать острой формой заболевания без осложнений. У выживших животных формируется иммунитет. Тем не менее SVV пожизненно сохраняется в нервных ганглиях животных в виде латентной инфекции. В течение жизни вирус может реактивироваться и вызывать повторные заболевания, а также передаваться восприимчивым обезьянам. Отмечено, что тяжесть заболевания не зависит от вида обезьян или условий окружающей среды [18].

Так как возбудитель ветряной оспы обезьян крайне заразен, необходимо как можно раньше диагностировать это заболевание. Кроме того, важно дифференцировать SVV от других возбудителей болезней приматов, например от B-вируса. Диагностика основывается на вирусологическом культуральном методе выделения вируса. Кроме того, вирусная ДНК может быть обнаружена с помощью ПЦР [11]. Для подтверждения диагноза SVV-инфекции и оценки клинического течения заболевания используют серологические методы диагностики. ИФА и иммуноблот позволяют обнаруживать у инфицированных обезьян специфические IgG и IgM. Наличие SVV-специфических IgM свидетельствует о первичной инфекции. IgM обнаруживаются уже на 5-е сутки после заражения, достигают пика на 12-е сутки и обычно исчезают после 43-х суток. Анти-SVV IgG обнаруживаются на 10-е сутки после заражения, достигают пика на 17-е сутки. Титры IgG остаются высокими по меньшей мере 90 сут. Одним из самых надёжных методов оценки иммунного ответа на SVV-инфекцию является обнаружение вируснейтрализующих АТ в РН. Относительно мало известно о длительной персистенции антител SVV в сыворотках крови заражённых обезьян, но латентно инфициро-

ванные обезьяны, вероятно, остаются SVV-серопозитивными [11].

Для контроля за вспышками ветряной оспы обезьян с различной степенью успеха используются разнообразные противовирусные средства. Обычно применяют внутривенное введение ацикловира и ИФН-α. Однако следует учитывать, что SVV в 10 раз более устойчив к ацикловиру, чем VZV человека. Соответственно дозы вводимого обезьянам препарата должны быть существенно больше (до 100 мг/кг).

При лечении вспышки ветряной оспы в Японии в 1989 г. в начале инфекции использовали 1-β-D-арабинофуранозил-E-(2-бромвинил)урацил (10 мг/кг, в/м). В результате лечения летальность обезьян сократилась с 68 до 4% [27].

Сейчас ведутся разработки эффективной вакцины против SVV-инфекции.

Существует ещё один подход для минимизации вспышек ветряной оспы обезьян — выявление латентно инфицированных животных в Старом Свете путём обнаружения SVV-серопозитивных обезьян с помощью ИФА и РН. Ликвидация или карантин латентно инфицированных обезьян и внимательное наблюдение за этими животными во время транспортировки и в другие периоды стресса могут предотвратить реактивацию вируса и его распространение среди восприимчивых обезьян [5].

Цитомегаловирусная инфекция обезьян. В настоящее время известно несколько ЦМВ обезьян, имеющих большое сродство с ЦМВ человека. Одним из наиболее изученных является ЦМВ макака-резус (RhCMV — Rhesus monkey cytomegalovirus) (CeHV-8). RhCMV не только имеет большую гомологию с ЦМВ человека на генетическом уровне, но также вызывает похожие заболевания у инфицированных макак [6].

RhCMV выявляются у большинства видов макак. Инфицированность данным вирусом достигает 100%. Практически у всех макак, достигших годовалого возраста, обнаруживаются АТ к RhCMV. Пути передачи аналогичны другим герпесвирусным заболеваниям обезьян. Клинические признаки инфекции сходны с ЦМВ человека. В большинстве случаев инфекция протекает бессимптомно. Вирус сохраняется в течение всей жизни хозяина и выделяется во внешнюю среду со слюной и мочой [16].

Особую опасность представляет врождённая инфекция. При инфицировании плода происходит развитие патологии нервной системы, формируются энцефалиты и заболевания дыхательных путей, а также поражения глаз.

До сих пор нет единого мнения о том, может ли RhCMV представлять опасность для человека. Есть данные об одном ребёнке, у которого развилась энцефалопатия. При исследовании причин заболевания выяснилось, что в организме ребёнка присутствовал RhCMV [5]. Кроме того, в некоторых исследованиях была установлена связь между синдромом хронической усталости и ЦМВ обезьян [19]. Вероятно, может существовать риск профессионального заражения, однако проведение скрининга сывороток сотрудников одного из центров по изучению приматов в США не выявило у них антител к RhCMV [26]. Тем не менее так как в большинстве случаев ЦМВ-инфекция обезьян протекает бессимптомно, а вирус постоянно выделяется со слюной и мочой, во всех центрах по работе с этими животными должны строго соблюдаться меры санитарно-ветеринарного надзора.

Инфекция RhCMV вызывает образование специфических АТ и клеточного иммунного ответа. В результате развития иммунитета инфекция контролируется на субклиническом уровне. Основные вируснейтрализующие АТ образуются к внеклеточным доменам gB-белка. Ещё одним иммуногенным белком является фосфопротеин pp150 (продукт гена UL32). В отличие от белка gB, pp150 не используется при создании вакцин, поэтому может служить маркёром при заражении вакцинированных животных. Клеточный иммунный ответ, как полагают, играет ключевую роль в контролировании ЦМВ-инфекции. Основное значение при развитии Т-клеточного иммунитета играет вирусный белок pp65. Интересно отметить, что у макак-резусов клеточный иммунный ответ против белка pp65 более устойчив, чем гуморальный ответ против этого же белка. Мишенями для цитотоксических лимфоцитов также

являются gD и gH вирусные белки. Показано, что эпитопы, распознаваемые Т-клетками, одинаковы для всех обезьяньих и человеческих цитомегаловирусов [28].

Для диагностики цитомегаловирусной инфекции у обезьян применяют вирусологические методы. Вирус RhCMV культивируется в линиях человеческих фибробластов MRC-5 и HFF. Репликация вируса сопровождается характерным ЦПД.

Кроме того, для диагностики инфекции широко применяются методы ИФА. Не было отмечено ни одного случая RhCMV-инфекции, при которой не формировались бы специфические противовирусные антитела. В основном современные ИФА-тест-системы основаны на рекомбинантном gB-белке вируса RhCMV. Однако недавно были разработаны мультикомплексные ИФА-диагностикумы, позволяющие определять до 6 различных герпесвирусов обезьян.

ДНК вируса может быть обнаружена с помощью ПЦР в слюне, моче и других биологических жидкостях инфицированных животных [28].

Лимфокриптовирусная инфекция обезьян. Род *Lymphocryptovirus* подсем. *Gammaherpesviriae* содержит несколько вирусов, инфицирующих обезьян. Было установлено, что существует два лимфокриптовируса, инфицирующих макак-резусов, LCV-1 и LCV-2. Гомология нуклеотидных последовательностей у LCV и ВЭБ человека составляет 65%. Геном вируса LCV содержит 80 ORF, имеющих определённый уровень гомологии с генами ВЭБ человека (средний процент гомологии — 75,6%) [24].

Экспериментальное заражение чистых макак-резусов LCV в форме острой и хронической инфекции вызывает течение болезни, подобное тому, что наблюдается при первичном заражении людей вирусом ВЭБ. В результате инфекции происходит развитие лимфаденопатии, лимфоцитоза, а также увеличение $CD23^+$-клеток. Данные симптомы точно совпадают с первичной ВЭБ-инфекцией и мононуклеозом в организме человека [20]. LCV сохраняется в периферической крови животных после заражения и выделяется с различными биологическими жидкостями заражённых обезьян, особенно со слюной. Необходимо отметить, что у макак, инфицированных вирусом LCV совместно с SIV, развиваются злокачественные В-клеточные лимфомы [7]. В работе Wang и соавт. из национального исследовательского центра приматов США было продемонстрировано, что LCV иммортализовал клетки и вызывал злокачественные лимфомы у 25% заражённых животных [23]. До сих пор ничего не сообщалось о возможности передачи LCV человеку. В то же время попытки заразить макак-резусов и бабуинов человеческим ВЭБ также не увенчались успехом [5]. Это свидетельствует об узкой видовой специфичности данных вирусов.

Антитела к внутриклеточным белкам LCV обнаруживаются у всех инфицированных животных. Однако данные АТ, по-видимому, не играют никакой защитной функции. Нейтрализующие АТ образуются к белку gp350. За счёт формирования стойкого гуморального и клеточного иммунных ответов в естественной природе инфекция протекает субклинически. Следует отметить, что специфический CTL-ответ при LCV-инфекции приматов играет значительно меньшую роль, чем при ВЭБ-инфекции у людей.

Диагностика LCV-инфекции включает в себя комплекс вирусологических, серологических и молекулярно-биологических методов. НМФА является наиболее часто используемым для обнаружения LCV-инфекции [28].

Вирус герпеса обезьян-саймири 2 (HVS-2 — herpesvirus saimiri 2) из рода *Rhadinovirus* подсем. *Gammaherpesvirinae* выделен из почечной культуры здоровой беличьей обезьяны. Для HVS фибробласты и эпителиальные клетки обезьян являются пермиссивной системой, в ней вирус размножается с цитопатогенным эффектом.

По организации генома HVS делятся на три подтипа (A, B и C). Разделение основано на сходстве геномов и на патогенных свойствах вирусов. Вирусы подтипа C обладают высокими онкогенными свойствами, могут иммортализовать лимфоциты человека, кроликов,

макак-резусов и вызывают быстроразвивающиеся лимфомы приматов Нового и Старого Света [8]. Геном содержит 76–77 ORF и кодирует четыре онкогена, которые играют важную роль в трансформации Т-клеток [5].

Большинство животных инфицируются HVS после рождения и остаются пожизненными вирусоносителями. Вирус распространяется горизонтально и широко охватывает природные популяции обезьян-саймири, для которых он не является патогенным (инфекция протекает субклинически). В то же время заражение данным вирусом других обезьян Старого и Нового Света может иметь фатальные последствия. Описан лейкоз в естественных условиях, вызванный HVS у неприродных для этого вируса обезьян. При лабораторном заражении вирусом саймири нескольких видов обезьян Нового Света, не являющихся природными хозяевами вируса, наблюдали быстрое развитие злокачественных лимфом, лимфатических лейкозов и ретикулоклеточных сарком [5]. В дикой природе HVS, по-видимому, передаётся со слюной и мочой латентно инфицированных обезьян.

АТ к HVS обнаруживаются у 100% беличьих обезьян старше 2 лет, а у молодых животных (до 16-месячного возраста) они, как правило, отсутствуют.

До настоящего времени нет никаких свидетельств, что HVS может инфицировать человека в природных или лабораторных условиях. Однако совсем недавно были опубликованы работы, в которых продемонстрировано, что вирус HVS трансформировал человеческие Т-клетки *in vitro* [4]. Учитывая это обстоятельство, вероятно, возможность инфицирования вирусом HVS человека всё-таки существует.

Радиновирус макак-резусов (RRV — Rhesus macaque rhadinovirus) (CeHV-17) принадлежит к роду *Rhadinovirus* подсем. *Gammaherpesvirinae*. Было показано, что RRV тесно связан с HHV-8 и обладает высоким сходством генетических и патогенных свойств.

Впервые вирус был выделен из макаки, инфицированной вирусом иммунодефицита (штамм RRV 17577). При исследовании его генома была установлена его высокая гомология с HHV-8, а большинство ORF у них общие [25].

В живой природе более 90% макак-резусов имеют АТ к RRV. Передача вируса восприимчивым хозяевам происходит со слюной инфицированных животных. Вирус латентно инфицирует В-клетки. Экспериментальное введение макакам вируса RRV, которые ранее были заражены вирусом иммунодефицита SIVmac239, приводило к формированию В-клеточной гиперплазии, лимфаденопатии, спленомегалии и гипергаммаглобулинемии. Кроме того, заражение вирусом RRV ведёт к формированию гиперпластических лимфопролиферативных расстройств [1].

Случаи инфицирования людей вирусом RRV неизвестны. Однако принимая во внимание тот факт, что вирус в экспериментальных условиях может заражать другие виды обезьян, теоретическое заражение человека возможно. Это особенно важно, учитывая онкогенные свойства вируса.

Как при естественном заражении в живой природе, так и при экспериментальном у всех инфицированных животных формируется стойкий гуморальный ответ. АТ в сыворотках заражённых животных появляются через 2 нед. после попадания в организм вируса RRV и могут быть обнаружены с помощью непрямого ИФА с использованием в качестве антигена лизата заражённых клеток. Вместе с тем вируснейтрализующие АТ появляются несколько позже. Кинетика образования АТ против отдельных белков RRV ещё до конца не изучена. Также не изучен и Т-клеточный ответ на RRV-инфекцию [28].

Вирус легко изолируется с помощью вирусологических методов при культивировании в первичных фибробластах макак-резусов. Очень часто для определения вирусной нагрузки используется ПЦР-РВ. С помощью ПЦР вирусная ДНК обнаруживается в лимфатических узлах и В-лимфоцитах инфицированных животных [28].

Литература

1. *Bergquam E.P., Avery N., Shiigi S.M. et al.* Rhesus rhadinovirus establishes a latent infection in B

lymphocytes in vivo // J. Virol. — 1999. — V. 73. — № 9. — P. 7874–7876.
2. *Coulibaly C., Hack R., Seidl J. et al.* A natural asymptomatic herpes B virus infection in a colony of laboratory brown capuchin monkeys (Cebus apella) // Lab. Anim. — 2004. — V. 38. — № 4. — P. 432–438.
3. *Elmore D., Eberle R.* Monkey B Virus (Cercopithecine herpesvirus 1) // Comp. Med. — 2008. — V. 58. — № 1. — P. 11–22.
4. *Ensser A., Fleckenstein B.* T-cell transformation and oncogenesis by gamma2-herpesviruses // Adv. Cancer Res. — 2005. — V. 93. — P. 91–128.
5. *Estep R.D., Messaoudi I., Wong S.W.* Simian herpesviruses and their risk to humans // Vaccine. — 2010. — V. 28. — № 2. — P. 78–84.
6. *Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al.* Virus taxonomy. — Elsevier academic press, 2005. — P. 1259.
7. *Feichtinger H., Kaaya E., Putkonen P. et al.* Malignant lymphoma associated with human AIDS and with SIV-induced immunodeficiency in macaques // AIDS Res. Hum. Retroviruses. — 1992. — V. 8. — № 3. — P. 339–348.
8. *Fickenscher H., Fleckenstein B.* Herpesvirus saimiri // Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci. — 2001. — V. 356. — P. 545–567.
9. *Fujima A., Ochiai Y., Saito A. et al.* Discrimination of antibody to herpes B virus from antibody to herpes simplex virus types 1 and 2 in human and macaque sera // J. Clin. Microbiol. — 2008. — V. 46. — № 1. — P. 56–61.
10. *Gibbs R.A., Rogers J., Katze M.G. et al.* Evolutionary and biomedical insights from the rhesus macaque genome // Science. — 2007. — V. 316. — P. 222–234.
11. *Gray W.L.* Simian Varicella in Old World Monkeys // Comp. Med. — 2008. — V. 58. — № 1. — P. 22–30.
12. *Gray W.L., Starnes B., White M.W. et al.* The DNA sequence of the simian varicella virus genome // Virology. — 2001. — V. 284. — № 1. — P. 123–130.
13. *Gray W.L., Williams R.J., Chang R. et al.* Experimental simian varicella virus infection of St. Kitts vervet monkeys // J. Med. Primatol. — 1998. — V. 27. — № 4. — P. 177–183.
14. *Hirano M., Nakamura S., Mitsunaga F. et al.* One-step PCR to distinguish B virus from related primate alphaherpesviruses // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 2002. — V. 9. — № 3. — P. 716–719.
15. *Hirano M., Nakamura S., Mitsunaga F. et al.* Efficacy of a B virus gD DNA vaccine for induction of humoral and cellular immune responses in Japanese macaques // Vaccine. — 2002. — V. 20. — P. 2523–2532.
16. *Lockridge K.M., Sequar G., Zhou S.S. et al.* Pathogenesis of experimental rhesus cytomegalovirus infection // J. Virol. — 1999. — V. 73. — № 11. — P. 9576–9583.
17. *Loomis-Huff J.E., Eberle R., Lockridge K.M. et al.* Immunogenicity of a DNA vaccine against herpes B virus in mice and rhesus macaques // Vaccine. — 2001. — V. 19. — № 32. — P. 4865–4873.
18. *Mahalingam R., Traina-Dorge V., Wellish M. et al.* Simian varicella virus reactivation in cynomolgus monkeys // Virology. — 2007. — V. 368. — № 1. — P. 50–59.
19. *Martin W.J., Zeng L.C., Ahmed K. et al.* Cytomegalovirus-related sequence in an atypical cytopathic virus repeatedly isolated from a patient with chronic fatigue syndrome // Amer. J. Pathol. — 1994. — V. 145. — № 2. — P. 440–451.
20. *Moghaddam A., Rosenzweig M., Lee-Parritz D. et al.* An animal model for acute and persistent Epstein-Barr virus infection // Science. — 1997. — V. 276. — P. 2030–2033.
21. *Oxford K.L., Eberhardt M.K., Yang K.W. et al.* Protein coding content of the UTR region of wild-type rhesus cytomegalovirus // Virology. — 2008. — V. 373. — № 1. — P. 181–188.
22. *Perelygina L., Zhu L., Zurkuhlen H. et al.* Complete sequence and comparative analysis of the genome of herpes B virus (Cercopithecine herpesvirus 1) from a rhesus monkey // J. Virol. — 2003. — V. 77. — № 11. — P. 6167–6177.
23. *Rivailler P., Carville A., Kaur A. et al.* Experimental rhesus lymphocryptovirus infection in immunosuppressed macaques: an animal model for Epstein-Barr virus pathogenesis in the immunosuppressed host // Blood. — 2004. — V. 104. — № 5. — P. 1482–1489.
24. *Rivailler P., Jiang H., Cho Y.G. et al.* Complete nucleotide sequence of the rhesus lymphocryptovirus: genetic validation for an Epstein-Barr virus animal model // J. Virol. — 2002. — V. 76. — № 1. — P. 421–426.
25. *Searles R.P., Bergquam E.P., Axthelm M.K. et al.* Sequence and genomic analysis of a Rhesus macaque rhadinovirus with similarity to Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8 // J. Virol. — 1999. — V. 73. — № 4. — P. 3040–3053.
26. *Swack N.S., Hsiung G.D.* Natural and experimental simian cytomegalovirus infections at a primate center // J. Med. Primatol. — 1982. — V. 11. — № 3. — P. 169–177.
27. *Takasaka M., Sakakibara I., Mukai R. et al.* An outbreak of nonhuman primate varicella-like herpesvirus infection in the established breeding colony of cynomolgus monkeys // Tsukuba Primate Center News. — 1990. — V. 9. — P. 5–11.
28. *Voevodin A.F., Preston A.* Marx Simian Virology. — A John Wiley & Sons, Ltd., Publ., 2009. — 537 p.
29. *Weigler B.J.* Biology of B virus in macaque and human hosts: a review // Clin. Infect. Dis. — 1992. — V. 14. — № 2. — P. 555–567.

2.4.1.10.5. Пикорнавирусная инфекция приматов (см. пар. 1.2.2.3.4)

(*Львов Д.К., Костина Л.В., Козлов А.Н., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)

Большинство пикорнавирусов приматов были обнаружены в 1950–1960-х годах, во время расцвета изучения вирусов приматов. Пикорнавирусы приматов входят в сем. *Picornaviridae* и принадлежат либо к роду *Enterovirus*, либо к роду *Hepatovirus* [6, 13, 16].

Энтеровирусы обезьян (SEV — simian enteroviruses) — представители рода *Enterovirus* (табл. 2.4.15).

Многие из энтеровирусов обезьян тесно связаны с энтеровирусами человека. По аналогии с энтеровирусами человека (HEV — human enteroviruses) SEVs передаются фекально-оральным путём. То, что SEV выделяется с калом, подтверждено экспериментальными методами. На самом деле около половины из всех известных энтеровирусов приматов были изолированы из фекалий обезьян, больных диареей [8]. В то же время нет никаких экспериментальных доказательств в поддержку роли SEV в этиологии диареи. SEV преимущественно реплицируется в клетках эпителия кишечника, однако его также обнаруживают в почках и ЦНС. Энтеровирусы не формируют латентной инфекции *in vitro* или *in vivo*. Энтеровирусная инфекция обезьян широко распространена в различных питомниках и центрах изучения приматов [17]. Так, например, в Йеркеском национальном центре изучения приматов (YNPRC) SEV был обнаружен у 30 из 40 макак-резусов, 5 из 11 свинохвостых макак и 2 из 4 мангобеев. На территории этого центра циркулировали 5 штаммов SEV: SV-6, SV-19, SV-46, и два ранее неизвестных EV-92

Таблица 2.4.15

Энтеровирусы приматов

Видовое название	Традиционное название	Источник изоляции/биопроба
Simian enterovirus 1 (SEV-1)	SV-2	*Macaca mulatta*/ткани почки
Simian enterovirus 2 (SEV-2)	SV-6	*M. mulatta*/ткани почки
Simian enterovirus 3 (SEV-3)	SV-16	*M. mulatta*/ткани почки
Simian enterovirus 4 (SEV-4)	SV-18	*M. mulatta*/ткани почки
Simian enterovirus 5 (SEV-5)	SV-19	*M. fascicularis*/ректальный мазок
Simian enterovirus 6 (SEV-6)	SV-26	*M. mulatta*/ЦНС
Simian enterovirus 7 (SEV-7)	SV-28 SV-4	*M. mulatta*/ЦНС *M. mulatta*/ткани почки
Simian enterovirus 8 (SEV-8)	SV-35	*M. mulatta*/ЦНС
Simian enterovirus 9 (SEV-9)	SV-42	*M. fascicularis*/ректальный мазок
Simian enterovirus 10 (SEV-10)	SV-43	*M. fascicularis*/ректальный мазок
Simian enterovirus 11 (SEV-11)	SV-44	*M. fascicularis*/ректальный мазок
Simian enterovirus 12 (SEV-12)	SV-45	*M. mulatta*/ректальный мазок
Simian enterovirus 13 (SEV-13)	SV-46	*Macaca* spp./ректальный мазок
Simian enterovirus 14 (SEV-14)	SV-47	*M. fascicularis*/неизвестно
Simian enterovirus 15 (SEV-15)	SV-49	*M. mulatta*/ректальный мазок
Simian enterovirus 16 (SEV-16) culture	SA-4	*Cercopithecus aethiops*/ткани почки
Simian enterovirus 17 (SEV-17)	SA-5	*C. aethiops*/ректальный мазок
Simian enterovirus 18 (SEV-18)	BaEV	*Papio anubis*/стул
Simian enterovirus N125 (SEV-N125)	N125	*P. cynocephalus*/неизвестно
Simian enterovirus N203 (SEV-N203)	N203	*P. cynocephalus*/трахеальный смыв

и EV-103, причём EV-92 оказался наиболее часто встречающимся [12].

SEV достаточно устойчивы к различным физико-химическим факторам, особенно во внешней среде. Энтеровирусы приматов лучше всего сохраняются в водной среде, устойчивы к обработке эфиром, органическими растворителями (например, хлороформом). Хорошо сохраняются при низких температурах.

ЭВИ у приматов часто сопровождаются вирусемией. Наряду с поражением эпителия тонкого кишечника часто в инфекционный процесс вовлекаются другие органы и системы. Диагноз легко поставить, когда, например, сочетается поражение поперечно-полосатой мускулатуры, есть кишечные расстройства и интоксикация.

Энтеровирусные заболевания обезьян часто протекают легко. Для них характерны сочетание интоксикации, умеренно диареи в виде энтерита и вовлечение в процесс других органов. В особо тяжёлых случаях могут наблюдаться сыпь, поражение респираторного тракта и гепатолиенальный синдром.

Для диагностики широко применяются вирусологические методы выделения вируса из фекалий инфицированных обезьян, а также определение специфических противовирусных антител в ИФА [16].

Вирус гепатита А обезьян (SHAV — simian hepatitis A virus) и этиологически связанное с ним заболевание были известны ещё с давних времен под различными названиями, в том числе и «желтуха». В 40-х годах прошлого века было установлено, что это форма гепатита, передающегося фекально-оральным путём. После того как возбудитель болезни был идентифицирован, ВОЗ в 1973 г. присвоила ему название — вирусный гепатит А (HAV) [7]. Изначально HAV был отнесён к энтеровирусам, однако позднее его включили в род *Hepatovirus* сем. *Picornaviridae* [16].

В конце 1950-х годов появились первые исследования, свидетельствующие о том, что у HAV есть аналоги в популяциях обезьян. Произошло несколько вспышек инфекционного гепатита среди людей, опекавших недавно привезённых молодых шимпанзе. Возбудителя идентифицировали как вирус гепатита А [10]. Однако в то время осталось не выясненным, был ли возбудитель «обезьяньего» происхождения или шимпанзе заразились им от людей.

К началу 1980-х годов ИФА для выявления антител против HAV стал широкодоступен. Использование этого теста продемонстрировало, что некоторые сыворотки от диких африканских обезьян (*Chlorocebus aethiops*, *Erythrocebus patas*, *Papio ursinus*) и азиатских макак (*Macaca fascicularis*) положительны на наличие анти-HAV-АТ [2, 3]. Вспышки гепатита А были зарегистрированы в колониях макак (*M. mulatta*, *M. fascicularis*, *M. arctoides*) и африканских зелёных мартышек (*C. aethiops*) [14]. Но всех этих данных было недостаточно, чтобы доказать существование обезьяньего гапатита А, так как серологические тесты и данные ЭМ не обнаруживали отличий между HAV человека и SHAV.

SHAV был однозначно идентифицирован в 1990 г., когда было показано наличие различий в геномных последовательностях обезьяньего и человеческого вируса гепатитов А. Три изолята SHAV охарактеризовали наиболее хорошо: AGM-27, выделенный от африканских зелёных мартышек (*Chlorocebus aethiops*); CY-145 — от макак-крабоедов (*Macaca fascicularis*) и JM-55 — от японских макак (*M. fuscata*) [1, 11, 15].

SHAV неотличим от гепатита А человека обычными серологическими тестами, которые используются в диагностике гепатита А. Есть HAV-специфические МАТ, которые не реагируют с SHAV. Вместе с тем различия антигенных детерминант вирусов незначительны в контексте иммунного ответа на инфекцию. Иммунизация шимпанзе вакциной AGM-27 защищает их от заражения вирулентным вирусом HAV человека [5].

Геномный состав вируса SHAV характерен для всех энтеро- и гепатовирусов [4, 9].

В отличие от энтеровирусов SHAV очень привередлив к культивированию *in vitro*. Адаптация SHAV к росту в клеточных культурах может быть достигнута с помощью «слепых» пассажей вируса. Но всё же такая адаптация сопровождается накоплением мутаций по всему вирусному геному. Основные мутации заключаются в 2B/A216V. Все механизмы ре-

пликации вируса SHAV и HAV, а также других энтеровирусов очень схожи.

В настоящее время различают 7 генотипов вируса гепатита А, обозначаемых римскими цифрами: IV, V, VI относятся к SHAV, остальные — к HAV. Три прототипных штамма SHAV — SHAV (Cy-145), SHAV (AGM-27) и SHAV (JM-55) — прототипны для генотипов IV, V, VI соответственно. Основные отличия SHAV от HAV находятся в области VP3/VP1 [11, 15].

У обезьян Старого Света (*C. aethiops*, *M. fascicularis*, *M. arctoides*, *M. mulatta*) и Нового Света (*S. mystax*) экспериментальное введение вируса SHAV (штаммы AGM-27 и JM-55) вызывает симптомы гепатита, подобные человеческому гепатиту А. Следует также отметить, что штамм AGM-27 непатогенен для шимпанзе (*P. troglodytes*) [5].

Мало что известно о факторах, ответственных за патогенность SHAV. Было обнаружено, что аминокислотные последовательности, определяющие вирулентность SHAV, сосредоточены в белке 2C [16].

Литература

1. *Balayan M.S., Kusov Yu.Yu., Andjaparidze A.G. et al.* Variations in genome fragments coding for RNA polymerase in human and simian hepatitis A viruses // FEBS Lett. — 1989. — V. 247. — № 2. — P. 425–428.
2. *Burke D.S., Graham R.R., Heisey G.B.* Hepatitis A virus in primates outside captivity // Lancet. — 1981. — V. 318. — P. 928.
3. *Burke D.S., Heisey G.B.* Wild Malaysian cynomolgus monkeys are exposed to hepatitis A virus // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1984. — V. 33. — № 5. — P. 940–944.
4. *Cristina J., Costa-Mattioli M.* Genetic variability and molecular evolution of Hepatitis A virus // Virus Res. — 2007. — V. 127. — № 2. — P. 151–157.
5. *Emerson S.U., Tsarev S.A., Govindarajan S. et al.* A simian strain of hepatitis A virus, AGM-27, functions as an attenuated vaccine for chimpanzees // J. Infect. Dis. — 1996. — V. 173. — № 3. — P. 592–597.
6. *Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al.* Virus taxonomy. — Elsevier academic press, 2005. — P. 1259.
7. *Feinstone S.M., Kapikian A.Z., Purceli R.H.* Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness // Science. — 1973. — V. 182. — № 116. — P. 1026–1028.
8. *Fuentes-Marins R., Rodriguez A.R., Kalter S.S. et al.* Isolation of enteroviruses from the «normal» baboon (Papio doguera) // J. Bacteriol. — 1963. — V. 85. — P. 1045–1050.
9. *Hollinger F.B., Emerson S.U.* Hepatitis A virus // In: Fields Virology. — 5th ed. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. — P. 911–947.
10. *Maynard J.E., Hartwell W.V., Berquist K.R.* Hepatitis-associated antigen in chimpanzees // J. Infect. Dis. — 1971. — V. 123. — № 6. — P. 660–664.
11. *Nainan O.V., Margolis H.S., Robertson B.H. et al.* Sequence analysis of a new hepatitis A virus naturally infecting cynomolgus macaques (Macaca fascicularis) // J. Gen. Virol. — 1991. — V. 72. — P. 1685–1689.
12. *Nix W.A., Jiang B., Maher K. et al.* Identification of enteroviruses in naturally infected captive primates // J. Clin. Microbiol. — 2008. — V. 46. — № 9. — P. 2874–2878.
13. *Racanielo V.R.* Picornaviridae: the viruses and their replication // In: Fields Virology. — 5th ed. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. — P. 796–838.
14. *Shevtsova Z.V., Krylova R.I., Belova E.G. et al.* Spontaneous hepatitis A with a fatal outcome in rhesus monkeys // Vopr. Virusol. — 1987. — V. 32. — № 6. — P. 686–690.
15. *Tsarev S.A., Emerson S.U., Balayan M.S. et al.* Simian hepatitis A virus (HAV) strain AGM-27: comparison of genome structure and growth in cell culture with other HAV strains // J. Gen. Virol. — 1991. — V. 72. — P. 1677–1683.
16. *Voevodin A.F., Preston A.* Marx Simian Virology. — A John Wiley & Sons, Ltd., Publ., 2009. — 537 p.
17. *Wang Y., Tu X., Humphrey C. et al.* Detection of viral agents in fecal specimens of monkeys with diarrhea // J. Med. Primatol. — 2007. — V. 36. — № 2. — P. 101–107.

2.4.1.10.6. Артеривирусы обезьян (см. пар. 1.2.2.2.1)

(*Львов Д.К., Костина Л.В., Козлов А.Н., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)

Этиология. Вирус геморрагической лихорадки обезьян относится к сем. *Arteriviridae* роду *Arterivirus* [1]. Впервые вирус был изолирован при вспышке геморрагической лихорадки в колониях макак, в исследовательских центрах бывшего СССР (Сухуми) и США (Калифорния) [7, 9, 10].

Вирус геморрагической лихорадки эндемичен для некоторых видов африканских обезьян: красной мартышки (*Erythrocebus patas*),

зелёной мартышки (*Ceropithecus aethiops*), павиана анубиса (*Papio anuibus*), бабуина (*Papio cyanocephalus*) и некоторых других. У этих видов обезьян инфекция протекает субклинически [4, 5, 8]. Вирус быстро распространяется в колонии обезьян воздушно-капельным путём и при контакте. В отличие от других представителей рода *Arterivirus* вирус геморрагической лихорадки обезьян не передаётся трансплацентарно от матери потомству [3].

Клиническая картина и патогенез. О патогенезе геморрагической лихорадки обезьян известно мало. Установлено, что основной мишенью вируса являются макрофаги. Предположительно одним из основных факторов патогенеза является массивное высвобождение цитокинов инфицированными макрофагами — т.н. «цитокиновая буря». Тем не менее конкретных данных относительно этого механизма неизвестно [2].

В зависимости от вида у обезьян развивается острая или персистирующая инфекция. У макак инфекция неизменно приводит к геморрагической лихорадке с летальным исходом. Инкубационный период экспериментально вызванной болезни составляет 3–7 сут. Заражённые макаки перестают есть, становятся подавленными и вялыми. В течение нескольких часов развиваются лихорадка, отёк лица, животные лежат и не могут встать. Наступает сильное обезвоживание, кровоизлияния, кровотечения из носа и кровавый понос. В лабораторных исследованиях отмечают тромбоцитопению и протеинурию. Большинство смертей происходит на 7–13-е сутки после начала заболевания, уровень летальности достигает 100% [4, 5, 6, 11].

У мартышек и других видов эндемично заражённых обезьян болезнь чаще протекает без клинических признаков. При остром течении заболевания обезьяны выздоравливают через 21 сут [11].

Диагностика. Лабораторная диагностика основана на выделении вируса на культуре клеток МА-104, однако данный процесс очень трудоёмок. вгРНК можно выявить при помощи ОТ-ПЦР. Для обнаружения АТ против вируса используют ИФА [5, 11].

Литература

1. *Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al.* Virus taxonomy. — Elsevier academic press, 2005. — P. 1259.
2. *Gravell M., London W.T., Leon M.E. et al.* Differences among isolates of simian hemorrhagic fever (SHF) virus // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1986. — V. 181. — P. 112–119.
3. *Gravell M., London W.T., Leon M.E. et al.* Elimination of persistent simian hemorrhagic fever (SHF) virus infection in patas monkeys // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1986. — V. 181. — P. 219–225.
4. *Johnson R.F., Dodd L.E., Yellayi S. et al.* Simian hemorrhagic fever virus infection of rhesus macaques as a model of viral hemorrhagic fever: clinical characterization and risk factors for severe disease // Virology. — 2011. — V. 421. — № 2. — P. 129–140.
5. *Knipe D.M., Howley P.M.* Fields Virology. — 5th ed. — Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
6. *Krylova R.I., Shevtsova Z.V.* Pathomorphology of experimental hemorrhagic fever in monkeys // Arkh. Patol. — 1969. — V. 31. — № 8. — P. 65–69.
7. *Lapin B.A., Pekerman S.M., Iakovleva L.A. et al.* Hemorrhagic fever in monkeys // Vopr. Virusol. — 1967. — V. 2. — № 2. — P. 168–173.
8. *Lauck M., Hyeroba D., Tumukunde A. et al.* Novel, divergent simian hemorrhagic fever viruses in a wild Ugandan red colobus monkey discovered using direct pyrosequencing // PLoS One. — 2011. — V. 6. — № 4. — P. 19056.
9. *Shevtsova Z.V.* Study of the etiology of hemorrhagic fever in monkeys // Vopr. Virusol. — 1967. — V. 12. — № 1. — P. 47–51.
10. *Tauraso N.M., Shelokov A., Palmer A.E. et al.* Simian hemorrhagic fever. III. Isolation and characterization of a viral agent // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 1968. — V. 17. — P. 422–431.
11. *Voevodin A.F., Preston A.* Marx Simian Virology. — A John Wiley & Sons, Ltd., Publ., 2009. — 537 p.

2.4.1.10.7. Аденовирусы обезьян (см. пар. 1.2.1.3.1)

(*Львов Д.К., Костина Л.В., Козлов А.Н., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)

Этиология. Аденовирусы млекопитающих относятся к сем. *Adenoviridae* роду *Mastadenovirus*. Большое количество аденовирусов, найденных у человека, делят на шесть видов (A..F). Аденовирусы, выделенные от человекообразных обезьян, генетически не отличаются от аденовирусов человека и могут считаться их штаммами [1, 4, 5, 9]. Аденовирусы нечеловекообразных приматов менее изучены, описано более 27 различных серотипов, изоли-

рованных от диких обезьян, таких как макаки, верветки, бабуины, гориллы, беличьи обезьяны, тамарины и шимпанзе. Аденовирусы человекообразных и нечеловекообразных приматов отличаются генетически, но серологически сходны [6, 7, 11].

Клиническая картина и патогенез. Большинство аденовирусных инфекций у обезьян протекает субклинически. Описаны случаи респираторных заболеваний, конъюнктивитов, илеитов, панкреатитов и гепатитов, связанных с аденовирусной инфекцией [6, 8]. Наиболее часто описываемое заболевание — пневмония у новорождённых обезьян, при которой обнаруживают базофильные внутриядерные включения и внутриядерные паракристаллические массивы аденовирусных частиц [2]. В редких случаях у макак-резусов развивается аденовирусный панкреатит (3 случая на 1 тыс. вскрытий) [3]. Аденовирусные патологии также были описаны у макак-резусов, заражённых вирусом иммунодефицита (SIV) [12].

Диагностика. Лабораторная диагностика основана на обнаружении базофильных внутриядерных включений в поражённых тканях. Диагноз считается подтверждённым в случае выявления внутриядерных кристаллических массивов аденовирусных частиц методом ЭМ. Стоит, однако, отметить, что само присутствие вируса в поражённой ткани недостаточно для установления причинно-следственной связи между вирусом и болезнью. Для выявления обезьяньих аденовирусов можно использовать ПЦР. Большинство аденовирусов приматов вызывают характерный цитопатический эффект в культуре клеток, проявляющийся в округлении и отёке клеток с последующей их агломерацией в скопления типа «виноградной грозди». Серологические методы исследования включают в себя РН и ИФА [7, 10].

Литература

1. *Avvakumov N., Kajon A.E., Hoeben R.C. et al.* Comprehensive sequence analysis of the E1A proteins of human and simian adenoviruses // Virology. — 2004. — V. 329. — № 2. — P. 477–492.
2. *Boyce J.T., Giddens W.E., Valerio M.* Simian adenoviral pneumonia // Amer. J. Pathol. — 1978. — V. 91. — № 2. — P. 259–276.
3. *Chandler F.W., McClure H.M.* Adenoviral pancreatitis in rhesus monkeys: current knowledge // Vet. Pathol. Suppl. — 1982. — V. 7. — P. 171–180.
4. *Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al.* Virus taxonomy. — Elsevier academic press, 2005. — 1259 p.
5. *Kovacs G.M., Davison A.J., Zakhartchouk A.N. et al.* Analysis of the first complete genome sequence of an Old World monkey adenovirus reveals a lineage distinct from the six human adenovirus species // J. Gen. Virol. — 2004. — V. 85. — № 10. — P. 2799–2807.
6. *MacLachlan N.J.* Fenner's Veterinary virology. — 4th ed. — Elsevier academic press, 2011. — 507 p.
7. *Maluquer de Motes C., Hundesa A., Almeida F. et al.* Isolation of a novel monkey adenovirus reveals a new phylogenetic clade in the evolutionary history of simian adenoviruses // Virol. J. — 2011. — V. 8. — P. 125.
8. *Roy S., Sandhu A., Medina A. et al.* Adenoviruses in Fecal Samples from Asymptomatic Rhesus Macaques // United States Emerging Infectious Diseases. — V. 18. — № 7. — P. 1081–1088.
9. *Tong S., Singh J., Ruone S. et al.* Short Report: Identification of Adenoviruses in Fecal Specimens from Wild Chimpanzees (Pan trogylodytes schweinfurthii in Western Tanzania // Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 2010. — V. 82. — № 5. — P. 967–970.
10. *Voevodin A.F., Preston A.* Marx Simian Virology. — A John Wiley & Sons, Ltd., Publ., 2009. — 537 p.
11. *Wevers D., Metzger S., Babweteera F. et al.* Novel Adenoviruses in Wild Primates: a High Level of Genetic Diversity and Evidence of Zoonotic Transmissions // J. Virol. — 2011. — P. 10774–10784.
12. *Zoller M., Matz-Rensing K., Kaup F.J.* Adenoviral hepatitis in a SIV-infected rhesus monkey (Macaca mulatta) // J. Med. Primatol. — 2008. — V. 37. — № 4. — P. 184–187.

2.4.1.10.8. Оспа обезьян (Monkey pox) (см. пар. 1.2.1.3.10 и 2.3.8.3)

(*Львов Д.К., Костина Л.В., Козлов А.Н., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)

Оспа обезьян — зоонозная инфекция, циркулирующая в тропических лесах Центральной и Западной Африки.

Этиология. Заболевание впервые описано в 1958 г. von Magnus и соавт. у макак (*Macaca cynomolgus*), завезённых в Данию из Сингапура.

Возбудителем заболевания является ДНК-содержащий поксвирус обезьян (MPV — Monkey poxvirus), принадлежащий к сем. *Poxviridae* подсем. *Chordopoxvirinae* роду *Orthopoxvirus.*

Нагревание при 40 °С в течение 20 мин незначительно снижает инфекционность вируса,

в то время как нагревание в течение того же времени при 50–56 °С приводит к практически полной (92,3%) или полной потере его инфекционной активности. Повторное замораживание и оттаивание вируса (до 12 раз) снижает титр вируса лишь на 0,2–0,6 lg. Инактивация вируса происходит при обработке формальдегидом, додецилсульфатом натрия, хлороформом, метанолом и фенолом [1, 2].

Существует два кластера MPV: западноафриканский (West Africa viruses) и бассейна реки Конго (Congo Basin viruses) [5, 9].

Большое количество клеточных культур пермиссивны к MPV. Среди них выделяют первичные и вторичные линии клеток почек обезьян, клеточные культуры из почек кроликов, коров, морских свинок; некоторые культуры клеток человека (фибробласты лёгких, Нер-2, HeLa) и др.

Эпизоотология и эпидемиология. Оспа обезьян эндемична в отдалённых районах Центральной и Западной Африки, расположенных рядом с влажными тропическими лесами. Естественный резервуар вируса точно неустановлен. Вирус поражает широкий круг млекопитающих и патогенен для человека. К инфекции восприимчивы обезьяны Старого и Нового Света, человекообразные обезьяны, разные виды грызунов и другие мелкие млекопитающие. В Африке инфекция оспы обезьян обнаружена у полосатых белок, древесных белок, гамбийских крыс, полосатых мышей, селевиний. Пути трансмиссии вируса в естественных условиях среди животных не совсем ясны, однако первостепенная значимость отводится аэрозольному (воздушно-капельному) способу передачи. В лабораторных условиях для воспроизведения экспериментальной инфекции используют внутрикожный, подкожный, внутримышечный и внутривенный способы заражения [6].

Среди людей оспа обезьян была впервые выявлена в 1970 г. в Демократической Республике Конго. С тех пор большинство случаев заболевания регистрируется в сельских районах бассейна реки Конго и Западной Африки, особенно в Демократической Республике Конго. В 1996–1997 гг. в Демократической Республике Конго произошла крупная вспышка болезни [4]. Весной 2003 года случаи оспы обезьян были подтверждены в районе Среднего Запада США [8]. Это первое зарегистрированное появление болезни за пределами африканского континента. Недавно оспа обезьян была зарегистрирована в штате Юнити, Судан [3].

Вирус оспы обезьян может проникать в популяцию людей при укусах инфицированными животными, аэрозольным путём при тесном контакте, а также в результате прямых контактов с кровью, биологическими жидкостями организма или поражённой кожей инфицированных животных. Вторичная передача вируса от человека человеку происходит контактным и воздушно-капельным путём. Также возможен вертикальный путь распространения вируса (врождённая оспа обезьян). На сегодняшний день нет фактических данных о том, что одной лишь передачи инфекции от человека человеку достаточно для поддержания оспы обезьян в популяции людей [10].

Клиническая картина. Инкубационный период заболевания у экспериментально инфицированных обезьян составляет 7–14 сут. Первый клинический симптом — лихорадка, которая внезапно появляется на 3-и сутки после инфицирования. Вскоре после этого развивается генерализованная лимфаденопатия, а на 7–14-е сутки появляются поражения кожи и слизистых. Кожную сыпь наблюдают на морде, туловище, конечностях (особенно на ладонях и ступнях), хвосте, слизистой оболочке рта. Сыпь проходит несколько стадий развития — папула, везикула, пустула, корочка. Коэффициент смертности составляет 3–48% и зависит от чувствительности разных видов животных к данной инфекции, а также ряда других факторов [1, 7].

У людей заболевание оспой обезьян по своему проявлению схоже с натуральной оспой, но протекает гораздо легче. Летальность варьирует в широких пределах в зависимости от эпидемии (4–33%), но в документально зарегистрированных случаях составляла менее 10%. Большинство случаев смерти происходит среди детей раннего возраста. Помимо всего, дети могут быть более чувствительными к вирусу оспы обезьян из-за прекращения регулярной вакци-

нации против натуральной оспы, последовавшей за всемирной ликвидацией этой болезни в 1980 г. [6].

Диагностика. Диагноз устанавливается на основе характерной клинической картины, эпизоотологических данных и результатов лабораторной диагностики.

Профилактика и лечение. Ограничение или запрещение перемещения мелких млекопитающих или обезьян может быть эффективным в замедлении распространения вируса за пределы Африки. Содержащихся в неволе животных не следует прививать против натуральной оспы. Однако инфицированных животных необходимо изолировать от других животных и немедленно помещать под карантин. Любые животные, которые могли иметь контакты с инфицированным животным, должны быть помещены под карантин и находиться под наблюдением на предмет появления симптомов оспы обезьян в течение 30 сут [6].

Литература

1. *Cheng T.C., Herbart A.* Wenner Monkeypox Virus // Bacteriol. Rev. — 1973. — V. 37. — № 1. — P. 1–18.
2. *Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al.* Virus taxonomy. — Elsevier academic press, 2005. — P. 1259.
3. *Formenty P., Muntasir M.O., Damon I. et al.* Human monkeypox outbreak caused by novel virus belonging to Congo Basin clade, Sudan, 2005 // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — № 10. — P. 1539–1545.
4. *Hutin Y.J., Williams R.J., Malfait P. et al.* Outbreak of human monkeypox, Democratic Republic of Congo, 1996 to 1997 // Emerg. Infect. Dis. — 2001. — V. 7. — № 3. — P. 434–438.
5. *Hutson C.L., Abel J.A., Carroll D.S. et al.* Comparison of West African and Congo Basin monkeypox viruses in BALB/c and C57BL/6 mice // PLoS One. — 2010. — V. 5. — № 1. — P. e8912.
6. *Monkeypox* // Wkly Epidemiol. Rec. — 2011. — V. 86. — № 41. — P. 448–451.
7. *Pattyn S.R.* Monkeypoxvirus infections // Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz. — 2000. — V. 19. — № 1. — P. 92–97.
8. *Perkins S.* Monkeypox in the United States // Contemp. Top. Lab. Anim. Sci. — 2003. — V. 42. — № 5. — P. 70–72.
9. *Saijo M., Ami Y., Suzaki Y. et al.* Virulence and pathophysiology of the Congo Basin and West African strains of monkeypox virus in non-human primates // J. Gen. Virol. — 2009. — V. 90. — № 9. — P. 2266–2271.
10. *Spickler A.R., Roth J.A., Galyon J.* Lofstedt J. Emerging and Exotic Diseases of Animals. — 4th ed. — 2010. — P. 229–352.

2.4.1.10.9. Вирус иммунодефицита обезьян (см. пар. 1.2.2.5.12)

(*Львов Д.К., Костина Л.В., Козлов А.Н., Южаков А.Г., Алипер Т.И.*)

Этиология. Сем. *Retroviridae* род *Lentivirus* включает в себя три вируса приматов: ВИЧ-1, ВИЧ-2 и вирус иммунодефицита обезьян (SIV — simian immunoseficiency virus) [4]. Впервые SIV был выделен от азиатских макак в исследовательском центре в Новой Англии [3].

Эпизоотология. Инфекция уникальным штаммом SIV описана более чем у 40 видов и подвидов африканских нечеловекообразных обезьян. Предполагают, что эти вирусы эволюционировали вместе со своими хозяевами и приспособились к конкретному виду. Например, большая часть зелёных мартышек заражена своим штаммом SIV, однако инфекция не имеет клинических проявлений. Если же этим вирусом заражаются макаки-резусы, у них развивается острая форма болезни с летальным исходом, сходная со СПИДом [6, 8].

Филогенетический анализ показывает, что некоторые штаммы вируса иммунодефицита обезьян — это рекомбинанты или вирусы, полученные от другого вида обезьян [1, 12].

Пути передачи инфекции трудно установить в дикой природе. Основным путём распространения вируса считается половой контакт. Информация о наличии вертикальной передачи вируса противоречива [10, 13]. Межвидовая трансмиссия вируса возможна, например при агрессивных контактах взрослых особей [13].

Клиническая картина и патогенез. Большинство SIV, заражающих нечеловекообразных обезьян в Африке, используют ту же систему рецепторов, что и ВИЧ-1, т.е. поражают $CD4^+$-Т-клетки [2]. Тем не менее несмотря на устойчиво высокий уровень репликации вируса, происходит частичное восстановление популяции $CD4^+$-лимфоцитов и как следствие сохранение защитных свойств организма [5, 6].

На протяжение многих лет считалось, что инфекция вирусом иммунодефицита не пато-

генна для естественных хозяев. Дальнейшие исследования показали, что инфекция у естественно восприимчивых хозяев в конечном итоге может привести к развитию иммунодефицита. Тем не менее развитие клинических симптомов заболевания происходит у небольшого процента инфицированных, и только после многих лет заражения. Вероятно, при естественной инфекции развитие СПИДа происходит редко потому, что адаптация вируса к хозяину произошла в пользу хронической инфекции с инкубационным периодом, который превышает нормальный срок жизни хозяина [9, 13].

При заражении обезьяны одного вида SIV от обезьяны другого вида возникает тяжёлая болезнь. Примерно через 1 мес. после заражения появляются первые симптомы: высыпания в паховой области и лимфоаденопатия. Болезнь прогрессирует, животное истощается, появляются энтериты, начинаются оппортунистические инфекции, вызванные, например, сальмонеллами, токсоплазмами, адено- и цитомегаловирусами. Часто возникают энцефалопатии с нервными поражениями. Истощаются лимфоидные органы, наблюдается увеличение $CD8^+$-Т-клеток. Животное погибает [8].

Диагностика. В дикой природе исследовать обезьян на наличие вируса иммунодефицита очень сложно. Для оценки распространённости вируса используется несколько подходов. Тестирование обезьян в зоопарках и исследовательских центрах, содержащихся в качестве домашних животных, диких животных на рынках в Африке и исследование неинвазивных образцов, таких как кал и моча. Тестирование проводится серологическими и молекулярно-генетическими методами (ИФА, ПЦР и др.) [7, 11].

Литература

1. *Bibollet-Ruche F., Galat-Luong A., Cuny G. et al.* Simian immunodeficiency virus infection in a patas monkey (Erythrocebus patas): evidence for cross-species transmission from African green monkeys (Cercopithecus aethiops sabaeus) in the wild // J. Gen. Virol. — 1996. — V. 77. — P. 773–781.
2. *Chen Z., Zhou P., Ho D.D. et al.* Genetically divergent strains of simian immunodeficiency virus use CCR5 as a coreceptor for entry // J. Virol. — 1997. — V. 71. — № 4. — P. 2705–2714.
3. Daniel M.D., Letvin N.L., King N.W. et al. Isolation of T-cell tropic HTLV-III-like retrovirus from macaques // Science. — 1985. — V. 228. — P. 1201–1204.
4. *Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J. et al.* Virus taxonomy. — Elsevier academic press, 2005. — P. 1259.
5. *Gordon S., Klatt N.R., Milush J.M. et al.* Severe depletion of mucosal CD4+ T cells in AIDS-free SIV-infected sooty mangabeys // J. Immunol. — 2007. — V. 179. — P. 3026–3034.
6. *Knipe D.M., Howley P.M.* Fields Virology. — 5th ed. — Lippincott Williams & Wilkins, 2007. — 3177 p.
7. *Ling B., Santiago M.L., Meleth S. et al.* Noninvasive detection of new simian immunodeficiency virus lineages in captive sooty mangabeys ability to amplify virion RNA from fecal samples correlates with viral load in plasma // J. Virol. — 2003. — V. 77. — № 3. — P. 2214–2226.
8. *MacLachlan N.J.* Fenner's Veterinary virology. — 4th ed. — Elsevier academic press, 2011. — 507 p.
9. *Pandrea I., Onanga R., Rouquet P. et al.* Chronic SIV infection ultimately causes immunodeficiency in African non-human primates // AIDS. — 2001. — V. 15. — № 18. — P. 2461–2462.
10. *Pandrea I., Onanga R., Souquiere S. et al.* Paucity of CD4+CCR5+ T-cells may prevent breastfeeding transmission of SIV in natural non-human primate hosts // J. Virol. — 2008. — V. 82. — № 11. — P. 5501–5509.
11. *Santiago M.L., Lukasik M., Kamenya S. et al.* Foci of endemic simian immunodeficiency virus infection in wild-living eastern chimpanzees (Pan troglodytes schweinfurthii) // J. Virol. — 2003. — V. 77. — № 13. — P. 7545–7562.
12. *Sharp P.M., Shaw G.M., Hahn B.H.* Simian immunodeficiency virus infection of chimpanzees // J. Virol. — 2005. — V. 79. — № 7. — P. 3891–3902.
13. *Voevodin A.F., Preston A.* Marx Simian Virology. — A John Wiley & Sons, Ltd., Publ., 2009. — 537 p.

2.4.2. Вирусные инфекции птиц (см. пар. 1.1.2, 1.1.3)

(Львов Д.К., Норкина С.Н., Алипер Т.И., Непоклонов Е.А., Дудникова Е.К., Гребенникова Т.В., Плотников В.А., Шевкопляс В.Н., Щелканов М.Ю.)

В настоящее время мировое и отечественное птицеводство является наиболее динамично развивающейся наукоёмкой отраслью агро-

промышленного комплекса, обеспечивающей население питательной и здоровой мясной продукцией. Инфекционная патология, особенно вирусной этиологии, при неблагоприятном развитии событий, влиянии социальных и природных факторов может создавать помехи в дальнейшем развитии отрасли. Это обусловливает необходимость фундаментальных и прикладных исследований вирусов и вызываемых ими инфекций [1, 2]. Результаты таких исследований по изучению свойств экологии, эпизоотологии возбудителя, разработке мер профилактики и борьбы с вирусными инфекциями птиц в значительной мере помогают решать проблему продовольственной безопасности, а следовательно, и биологической безопасности страны. А поскольку ряд вирусов поражает и птиц, и человека, совместное комплексное исследование специалистов медицинского и ветеринарного профилей позволяет быстрее и с большей полнотой решать текущие задачи и быть готовыми к возможным непредвиденным ситуациям в обозримом будущем.

Многие представители класса птиц (*Aves*) тесно связаны с более 200 вирусами, включенными в состав 30 родов, 18 семейств. В одних случаях вирусы являются основными, порой, единственными хозяевами, в других — выполняют роль амплификаторов с резким обострением эпизоотологической, а затем эпидемиологической ситуации [3, 4]. Об этом указывалось в изложении параграфов по экологии вирусов (см. пар. 1.1.3) и частных описаний вирусных инфекций человека — гриппа, многих арбовирусных инфекций [5–7]. Для общего представления о роли вирусов в патологии птиц приводится табл. 2.4.16 с данными по 32 вирусам из 12 семейств. Кроме того, известно ещё свыше 170 вирусов из 18 семейств, экологически связанных с птицами, но значение которых в возникновении патологии человека, домашних и декоративных животных пока не изучено (табл. 2.4.17). С дополнительными сведениями по данному вопросу можно ознакомиться в пар. 1.1.2, 1.1.3 настоящего издания, а также в ряде публикаций [8, 9].

Быстро протекающая эволюция вирусов в природных экосистемах в ряде случаев приводит к появлению возбудителей, представляющих серьёзную угрозу биологической безопасности на национальном и международном уровнях. А экологическая связь таких вирусов с птицами определяет возможность их молниеносного глобального распространения [4, 7]. Это обусловливает необходимость мониторинга эволюции вирусов птиц в природе и в антропогенных экосистемах [1, 2, 10–12].

Литература

1. *Львов Д.К.* Значение вновь возникающих инфекций в биобезопасности // Вопр. вирусол. — 2002. — № 5. — С. 4–7.
2. *Львов Д.К.* Популяционные взаимодействия в биологической системе: вирус гриппа А — дикие и домашние животные — человек; причины и последствия проникновения на территорию России высокопатогенного вируса гриппа А/H5N1 // ЖМЭИ. — 2006. — № 3. — С. 96–100.
3. *Львов Д.К.* Возможное значение природных биоценозов в изменчивости вируса гриппа А // Вопр. вирусол. — 1974. — № 6. — С. 740–744.
4. *Львов Д.К.* Грипп и другие новые и возвращающиеся инфекции Северной Евразии: глобальные последствия // В сб.: Федеральный справочник. Здравоохранение России. — М.: Центр стратег. партнёрства, 2010. — Вып. 11. — С. 2009–2020.
5. *Львов Д.К., Ильичёв В.Д.* Миграции птиц и перенос возбудителей инфекций. — М.: Наука, 1979. — 269 с.
6. *Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я.* Арбовирусы и арбовирусные инфекции. — М.: Медицина, 1989. — 335 с.
7. *Львов Д.К., Лебедев А.Д.* Экология арбовирусов. — М.: Медицина, 1974. — 184 с.
8. *Прокофьева И.Т., Цимох Л.Ф.* Вирус гриппа уток // В сб.: Заболевание сельскохозяйственных птиц. — М.: Колос, 1966. — С. 95–106.
9. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьёв Б.В. и др.* Вирусные болезни животных. — М.: ВНИиТИБП, 1998. — 928 с.
10. *Bilic I., Jaskulska B., Basic A. et al.* Sequenece analysis of avian hepatitis E viruses from Australia and Europe Indicate the existense of different genotypes // J. Gen. Virol. — 2009. — V. 90. — P. 863–873.
11. *King A.M.Q., Adams M.J. Carstens E.B. et al.* Virus. Taxonomy. Ninth Rep. Int. Comm. Taxonomy of Viruses. — London: Elsevier Acad. Press, 2012. — 1327 p.
12. *Mihindukulasuriya K.A., Nguyen N.L., Wu G. et al.* Nyamanini and Midway viruses define a novel taxon of RNA viruses in the order Mononegavirales // J. Virol. — 2009. — V. 83. — P. 5109–5116.

Таблица 2.4.16

Основные вирусные болезни птиц

Болезнь	Возбудитель			Птицы		Основные симптомы
	семейство	род	вирус	домашние	дикие	
Инфекционный ларинготрахеит (болезнь Пачеко попугаев, болезнь телец-включений соколов, гепатоспленит сов)	*Herpesviridae*	*Alphaherpesvirus*	GaHV-1	Куры, фазаны, индейки	Голуби, филины и другие совы, попугаи, соколы, бакланы	Ларинготрахеит, бронхит
Чума уток	*Herpesviridae*	*Alphaherpesvirus*	GaHV-1	Утки	Утки, гуси, лебеди	Диарея, истощение, гибель
Болезнь Марека (нейролимфоматоз)	*Herpesviridae*	*Mardivirus*	GaHV-2, GaHV-3	Куры	Перепела, фазаны, утки, лебеди	Лимфоидные опухоли, поражение периферической нервной системы с параличами
Инфекционная бурсальная болезнь (болезнь Гамборо), инфекционный бурсит кур	*Birnaviridae*	*Avibirnavirus*	IBDV	Куры (цыплята)	Утки (бессимптомно)	Диарея, нефроз, гибель (75–90%)
Вирусная анемия цыплят	*Circoviridae*	*Gyrovirus*	CAV	Куры (цыплята)	Неизвестно	Лейкопения, панцитопения, некрозы тимуса, бурсит
Лейкоз птиц (вирусы миелобластоза, эритробластоза, лимфоидного лейкоза, карциномы)	*Retroviridae*	*Alpharetrovirus*	RS, ALV, ACMHV, AMCV, ASV	Куры	Фазаны, перепела, куропатки, голуби, попугаи, канарейки, аисты, журавли, чайки, страусы, зяблики, орлы, лебеди, гуси, утки и др.	Лейкемия, лимфомы, саркомы и другие виды опухолей мезодермальной природы, иммунодефициты
Инфекционный бронхит кур	*Coronaviridae*	*Gammacoronavirus*	DCoV, GCoV, PCoV, PaCoV, ThCoV	Утки, куры, голуби, попугаи, дрозды	Дрозды	Назофаринготрахеобронхит, уремический синдром, поражение герминативных органов со снижением яйценоскости
Ньюкаслская болезнь (псевдочума птиц, пневмоэнцефалит птиц, парамиксовирусная инфекция 1)	*Paramyxoviridae*	*Avulavirus*	NDV	Куры, индюшата, цесарки	Около 30 видов: фазаны, куропатки, перепела, голуби, воробьи, скворцы, орланы, страусы, совы, бакланы, олуши, попугаи, гуси, ласточки, кайры, топорки, чайки, цапли, каравайки и др.	Сочетание признаков поражения нервной системы, ЖКТ, дыхательных путей, гибель

Продолжение табл. ↳

Окончание табл. 2.4.16

Болезнь	Возбудитель			Птицы		Основные симптомы
	семейство	род	вирус	домашние	дикие	
Инфекционный энцефаломиелит птиц*	*Picornaviridae*	*Tremovirus*	AEV-1	Куры, индюки, японские перепела	Неизвестно	Респираторный синдром парезы, атаксия
Реовирусная инфекция (реовирусный теносиновит, вирусный артрит)	*Reoviridae*	*Orthoreovirus*	SH33	Куры индейки	Неизвестно	Поражение опорно-двигательного аппарата, снижение яйценоскости
Синдром снижения яйценоскости (ССЯ-76, аденовирусная инфекция)	*Adenoviridae*	*Aviadenovirus*	Fowl adenovirus A, B, C (4, 10, 2, 3, 9, 11) E (6-8), GOAdV-1, DAdV-2, Meyers AdV1, PiAdV-1 TAdV-1, 2	Куры, японские, перепела, гуси, утки, попугаи, голуби, индюки	Водные, околоводные	Обесцвечивание и истончение яичной скорлупы снижение яйценоскости
Грипп	*Orthomyxoviridae*	*Influenza A virus*	H2N3 H7N7	Куры, утки	Кайры, трясогузки, голуби, утки, чайки, баклановые, воробьи, врановые	Острый респираторный синдром, диарея
Классическая чума птиц (птичий грипп)	*Orthomyxoviridae*	*Influenza A virus*	H5N1	Куры, индейки, утки, перепела, фазаны, цесарки	Водные, околоводные, врановые, воробьиные и др.	Поражения ЦНС и синдром системного заболевания
Восточный энцефаломиелит лошадей	*Togaviridae*	*Alphavirus*	EEEV	Индюки фазаны	Воробьиные (более 40 видов), кулики, козодои, голенастые, голуби, дятлы	Поражение ЦНС
Западный энцефаломиелит лошадей	*Togaviridae*	*Alphavirus*	WEEV	Куры, фазаны, индюки	Воробьи и другие воробьиные (более 20 видов), голуби, хищные	То же
Венесуэльский энцефаломиелит лошадей	*Togaviridae*	*Alphavirus*	VEEV	Неизвестно	Воробьиные (7 видов) кукушки	Неизвестно
Росс-Ривер	*Togaviridae*	*Alphavirus*	RRV	Неизвестно	*Grallina cyanoleuca, Microeca fascianus*	То же
Синдбис	*Togaviridae*	*Alphavirus*	SINN	Куры	Цапли, воробьиные, врановые, веслоногие, утки	»
Австралийский энцефалит (энцефалит долины Муррея)	*Flaviviridae*	*Flavivirus*	MVEV	Куры	Голенастые, воробьиные	Поражение ЦНС
Лихорадка Западного Нила	*Flaviviridae*	*Flavivirus*	WNV	Куры	Врановые, голенастые, голуби, утки, воробьиные, бакланы, веслоногие, чайки, крачки и др.	То же

Болезнь	Возбудитель			Птицы		Основные симптомы
	семейство	род	вирус	домашние	дикие	
Лихорадка Ильеус	*Flaviviridae*	*Flavivirus*	ILHV	Неизвестно	Воробьиные (6 видов)	Неизвестно
Клещевой энцефалит	*Flaviviridae*	*Flavivirus*	TBE	Неизвестно	Кукушки, дятлы, хищные, куриные, пастушки, кулики, голуби, воробьиные (более 50 видов)	В ряде случаев поражение ЦНС
Менингоэнцефалит индюков Израиля	*Flaviviridae*	*Flavivirus*	ITV	Индюки	Неизвестно	Поражение ЦНС
Энцефалит Сент-Луис	*Flaviviridae*	*Flavivirus*	SLEV		Голуби, дятлы, цапли, воробьиные, воробьи и другие воробьиные	То же
Японский энцефалит	*Flaviviridae*	*Flavivirus*	JEV	Куры	Цапли воробьи и другие воробьиные	»

* ECAO (enteric cytopathogenic avian orphans) — CELO (chick embryo lethal orphans).

Таблица 2.4.17

Связь птиц с вирусами различных родов и семейств

Семейство	Род	Вирусы	Птицы
Herpesviridae	*Iltovirus*	Gallid herpesvirus 1 (инфекционного ларинготрахеита) — GaHV-1	Куры
		Psittacid herpesvirus 1 (болезнь Пачеко) — PsHV-1	Попугаи
	Mardivirus	Columbid herpesvirus 1 — CoHV-1	Голуби
		Gallid herpesvirus 2 (болезнь Марека типа 1) — GaHV-2	Куры
		Gallid herpesvirus 3 (болезнь Марека типа 2) — GaHV-3	Куры
		Meleagrid herpesvirus 1 (герпес индюков)- MeHV-1	Индюки
Adenoviridae	*Aviadenovirus*	Falcon adenovirus A (адено соколов) — FaAdV-1	Сокола
		Fowl adenovirus A (адено домашних птиц) — FAdV-1	Домашние птицы
		Fowl adenovirus B (адено домашних птиц) — FAdV-5	Домашние птицы
		Fowl adenovirus C (адено домашних птиц) — FAdV-4, FAdV-10	Домашние птицы
		Fowl adenovirus D (адено домашних птиц) — FAdV-2, FAdV-3, FAdV-9, FAdV-11	Домашние птицы
		Fowl adenovirus E (адено домашних птиц) — FAdV-6, FAdV-7, FAdV-8a, FAdV-8b	Домашние птицы
		Goose adenovirus (адено гусей) — GoAdV-1	Гусь
		Duck adenovirus 2 — DAdV-2	Утки
		Meger's parrot adenovirus 1	Попугаи
		Pigeon adenovirus 1 — PiAdV-1	Голуби
		Psittacine adenovirus 1 — PsAdV-1	Попугаи
		Turkey adenovirus 1 — TAdV-1	Индюки
		Turkey adenovirus 2 — TAdV-2	Индюки
	Atadenovirus	Duck adenovirus A 1 — DAdV-1	Утки
	Siadenovirus	Turkey adenovirus A 3 — TAdV-3	Индюки
Papillomaviridae	*Etapapillomavirus*	Fringilla coelebs papillomavirus — FcPV	Зяблики
	Thetapapillomavirus	Psittacus erythacus timneh papillomavirus — PsPV	Попугаи
Poxviridae	*Avipoxvirus*	Canarypox virus — SNPV	Канарейки
		Fowlpox virus — FWPV	Домашние птицы
		Juncopox virus — JNPV	Junco
		Mynahpox virus — MYPV	Mynah
		Pigeonpox virus — PGPV	Голуби
		Psittacinepox virus — PSPV	Попугаи
		Quailpox virus — QUPV	Куропатки
		Sparrowpox virus — SRPV	Попугаи
		Starlingpox virus — SLPV	Скворцы
		Turkeypox virus — TKPV	Индюки
		Crowpoxvirus — CRPV	Вороны
		Peacockpox virus — PKPV	Павлины
		Penguinpox virus — PEPV	Пингвины

Семейство	Род	Вирусы	Птицы
Circoviridae	*Circovirus*	Blak and feather disease virus (болезнь клюва и оперения) — BFDV	Домашние птицы
		Canary circovirus — CaCV	Канарейки
		Duck circovirus — DuCV	Утки
		Finch circovirus — FiCV	Зяблики
		Goose circovirus — GoCV	Гуси
		Gull circovirus — GuCV	Чайки
		Pigeon circovirus — PiCV	Голуби
		Starling circovirus — StCV	Скворцы
		Swan circovirus — SwCV	Лебеди
		Raven circovirus — RaCV-4-1131	Вороны
	Gyrovirus	Chicken anemia virus — CAV-Cuxhaven-1	Куры
Parvoviridae	*Parvovirus*	Chicken parvovirus — ChPV	Куры
	Dependovirus	Duck parvovirus — BDPV	Утки
		Goose parvovirus — GPV	Гуси
Hepadnaviridae	*Avihepadnavirus*	Duck hepatitis B virus — DHBV	Утки
		Ross goose hepatitis B virus — RG-HBV	Гуси
		Crane hepatitis B virus — CHBV	Журавли
		Heron hepatitis B virus — HHBV	Цапли
		Stork hepatitis B virus — STHBV	Аисты
Retroviridae	*Alpharetrovirus*	Avian leucosis virus — RSA-ALV-A	Многие виды
		Avian leucosis virus — HPRS103-ALV-J	
		Avian carcinoma MillHill virus 2 — ACMHV2	
		Avian mieloblastosis virus 29 — AMCV29	
		Avian sarcoma virus CT10 — ASV-ST10 (лейкемии, лимфомы, саркомы и другие виды опухолей мезодермальной природы, иммунодефициты)	
	Gammaretrovirus	Chick syncytial virus — CSV	Куры, утки и другие виды
		Reticuloendotheliosis virus (str.A) — REV-A (ретикулоэндотелиоз)	
		Reticuloendotheliosis virus (str.T) — REV-T (ретикулоэндотелиоз)	
		Trager duck spleen necrosis virus — TDSNV (некроз селезёнки уток)	
Birnaviridae	*Avibirnavirus*	Infectious bursal disease virus — IBDV-P2 (инфекционный бурсит)	Куры
Picobirnaviridae	*Picobirnavirus*	Chicken picobirnavirus	Куры
Reoviridae	*Orthoreovirus*	Avian orthoreovirus S 1133	Куры
	Orbivirus	Chenuda virus — ChUV (Вакц. и 7 других вирусов)	Морские птицы
		Okhotskiy и 36 других серотипов	Морские птицы
		Ife virus — IFEV	Тропические виды
		Kammavanpettai — KMPV	Тропические виды
		Lake Clarendon	Различные виды
	Rotavirus	Rotavirus D — AvRV-D	Куры
		Chicken rotavirus F	
		Chicken rotavirus G	

Продолжение табл. ↳

Окончание табл. 2.4.17

Семейство	Род	Вирусы	Птицы
Coronaviridae	*Gammacoronavirus*	Duck coronavirus — DCoV	Утки
		Goose coronavirus — GCoV	Гуси
		Pigeon coronavirus — PCoV	Голуби
		Bulbul coronavirus — HKU 11	Буль-буль
		Parrot coronavirus — PaCoV	Попугаи
		Thrush coronavirus — ThCoV HKU 12	Дрозды
Picornaviridae	*Sapelovirus*	Avian sapelovirus 1 — ASV-1	Утки
	Thremovirus	Avian encephalomyelitis virus — AEV-1	Куры
	Avihepatovirus	Duck hepatitis A virus — DHAV-1	Утки
Astroviridae	*Aviastrovirus*	Avian nephritis virus 1 — ANV-1 (нефрит кур)	Куры
		Avian nephritis virus 2 — ANV-2	Куры
		Avian nephritis virus 3 — ANV-3	Куры
		Duck astrovirus C-NGB — DastV-C-NGB	Утки
		Turkey astrovirus 1 — TAstV-1	Индюки
		Turkey astrovirus 2 — TAstV-2	Индюки
		Turkey astrovirus 3 — TAstV-3	Индюки
		Chicken astrovirus 1 — CAstV-1	Куры
		Chicken astrovirus 2 — CAstV-2	Куры
		Duck hepatitis virus 3 — DHV-3 (гепатит уток)	Утки
Paramyxoviridae	*Avulavirus*	Avian paramyxovirus 2 — APMV-2- Yucaipa	
		Avian paramyxovirus 3 — APMV-3- 449/75	
		Avian paramyxovirus 4 — APMV-4- YJ/06	
		Avian paramyxovirus 5 — APMV-5- Kumitachi	
		Avian paramyxovirus 6 — APMV-6- 4440/2003	
		Avian paramyxovirus 7 — APMV-7- Tennessee	
		Avian paramyxovirus 8 — APMV-8- Delaware	
		Avian paramyxovirus 9 — APMV-9- NY/22/78	
		Newcastle disease virus — NDV — La-Sota (APMV-1)	
	Metapneumovirus	Avian metapneumovirus — AMPV — Colorado (ринотрахеит индюков)	Индюки
Orthomyxoviridae	*Influenza A virus*	Influenzavirus A — FLUAV — A/PR/8/34(H1N1) (H1–H16)	Морские птицы
Flaviviridae	*Flavivirus*	Gadgest Gully virus — GGYV	
		Louping ill virus — LIV	
		Royal-Farm virus — RFV	
		Tick-borne encephalitis virus — TBEV	
		Meaban virus — MEAV	
		Saumarez-Reef virus — SREV	
		Tyuleniy virus — TYUV	
		Cacipacore virus — CPCV	
		Japanese encephalitis virus — JEV	

Семейство	Род	Вирусы	Птицы
		Koutango virus — KOUV	
		Murrey Valley encephalitis virus — MVEV	
		St.Louis encephalitis virus — SLEV	
		West Nile virus — WNV	
		Ilheus virus — ILHV	
		Israil turkey meningoencephalitis virus — ITV	Индюки
Hepeviridae	*Hepevirus*	Avian hepatitis E virus 1 (Австралия) — avian HEV-1	
		Avian hepatitis E virus 2 (США) — avian HEV-2	
		Avian hepatitis E virus 3 (Европа) — avian HEV-3	
Togaviridae	*Alfavirus*	Eastern equine encephalitis virus — EEEV	Синантропные и дикие птицы
		Getah virus — GETV	
		Ross River virus — RRV	
		Semlixi Forest virus — SFV	
		Sindbis virus — SINV	
		Kysylagach virus — LEIV 65A	
		Karelian fever virus	
		Venezuelan eq. encephalitis virus — VEEV	
		Western eq. encephalitis virus — WEEV	
		Whataroa virus — WHAV	
Неклассифицированные		Midway virus	

2.4.2.1. Инфекционный ларинготрахеит (см. пар. 1.2.1.2.2) (*Дудникова Е.К., Норкина С.Н., Гребенникова Т.В., Алипер Т.И.*)

Этиология. Инфекционный ларинготрахеит (ИЛТ) является вирусной высококонтагиозной респираторной болезнью кур, фазанов и индеек. Инфекционный ларинготрахеит птиц впервые был зарегистрирован в США в 1924 г. В 1925 г. это заболевание описали Мэй и Титслер под названием трахеоларингит, другие американские исследователи в 1925–1930 гг. — инфекционный бронхит. Позднее была доказана самостоятельность этих двух заболеваний, а гистологическое исследование показало, что при данном заболевании в основном поражаются гортань и трахея. Специальный комитет по болезням птиц в США (1931) предложил назвать это заболевание инфекционный ларинготрахеит, которое сохраняется до сих пор. В бывшем СССР инфекционный ларинготрахеит птиц впервые описал Р.Т. Ботаков в 1932 г. под названием инфекционный бронхит. В настоящее время инфекционный ларинготрахеит имеет тенденцию к распространению и регистрируется во многих хозяйствах Российской Федерации.

Экономический ущерб при данной болезни складывается из потерь в результате гибели больной птицы, вынужденного убоя, снижения яйценоскости, привесов птиц, огромных затрат на мероприятия по купированию инфекции.

Возбудитель — ДНК-содержащий вирус сем. *Herpesviridae* рода *Iltovirus.* Вирус в трахее и трахеальном экссудате сохраняется до 86 сут при температуре 2–4 °С, в помещениях — до 30 сут, на скорлупе яиц — 24–96 ч. При отсутствии санации вирус через скорлупу проникает в белок и желток и может оставаться вирулентным до 15 сут. В замороженных тушках вирус сохраняет свою вирулентность до 19 мес. В искусственно инфицированном пухе и зерновых кормах вирус выживает до 154 дней. Раствор 1% щелочи и 3% крезола инактивирует вирус за 30 с.

Эпизоотологические данные. ИЛТ распространен почти во всех штатах США, в Европе, Австралии, Новой Зеландии и Азии. Штаммы вируса, циркулирующие в стране, родственные в антигенном отношении, но отличаются друг от друга по вирулентности и способности культивироваться в культурах куриных фибробластов. Некоторые штаммы обладают гемагглютинирующими свойствами.

К инфекционному ларинготрахеиту в естественных условиях восприимчивы только домашние птицы, в частности куры всех возрастов и иногда фазаны, но в лабораторных условиях можно заразить индеек, уток, однако без проявления симптомов болезни. К инфекции восприимчивы цыплята в возрасте 3–9 мес. Месячные цыплята ИЛТ не болеют, несмотря на то что вирус растет на РКЭ, суточные цыплята свободны от заболевания.

Основным источником инфекции служит больная и переболевшая птица. Переболевшие птицы невосприимчивы к инфекции, но длительное время (до 2 лет) являются вирусоносителями и продолжают выделять вирус во внешнюю среду. Инфицированные птицы составляют главный и долгосрочный источник вируса, так как, подобно всем вирусам герпеса, инфицированное животное продолжает быть носителем и выделяет вирус повсюду в течение всей своей жизни.

Основными путями передачи вируса являются аэрогенный (воздушно-капельный) и контактный. Воротами инфекции служат органы дыхания. Вирус передаётся от больной птицы к здоровой в основном через инфицированный воздух. Из неблагополучного птичника вирус с воздушными массами распространяется на большое расстояние — до 10 км. Возможна передача вируса с продуктами убоя, пухом и пером, инкубационными отходами, тарой, подстилкой, кормами. При контактном пути за короткий период перезаражается всё поголовье, особенно в бройлерном птицехозяйстве. Вирус инфекционного ларинготрахеита трансовариально не передаётся.

Болезнь распространяется во все сезоны года, но чаще летом и осенью. Заболевание чаще возникает при содержании птицы в сырых, запылённых, загазованных, холодных и со сквозняками помещениях, при недостаточном воздухообмене, завышенной посадке птицы в птичники и наличии заболеваний.

Человек также может болеть инфекционным ларинготрахеитом, но болезнь протекает в лёгкой форме с благополучным исходом.

Патогенез. Вирус ИЛТ, проникнув в верхние дыхательные пути, внедряется в клетки эпителия слизистых оболочек гортани и трахеи, а в ряде случаев также и других отделов органов дыхания. В поражённых клетках эпителия бурно размножаются ядра без деления цитоплазмы. Вскоре происходит дистрофия клеток и отторжение их в просвет поражённых отделов органов дыхания.

Реакция организма на проникновение вируса выражается резким кровенаполнением сосудов слизистой оболочки гортани, трахеи, бронхов, лёгочной паренхимы и стенки воздухоносных мешков, отёком собственного слоя слизистой оболочки верхних дыхательных путей, интерстициальной ткани основы стенки воздухоносных мешков, клеточно-инфильтративной и пролиферативной реакциями, десквамацией респираторного эпителия и выпотом экссудата в различные отделы органов дыхания. В дальнейшем вирус ИЛТ через повреждённые стенки сосудов проникает в кровь, где его обнаруживают уже через 24 ч после заражения.

Резкие десквамативные процессы респираторного эпителия (особенно в гортани и трахее) являются результатом не только непосредственного действия вируса, но и следствием нарушения анатомических связей из-за сильного отёка собственного слоя слизистой оболочки. Повышенная проницаемость сосудов, а также разрыв их вследствие механических причин (кашель) приводят к кровоизлияниям в ткани и просвет гортани и трахеи, что, в свою очередь, сильно затрудняет акт дыхания, а закупорка этих органов (их просвета) казеозными пробками приводит к гибели птицы в результате асфиксии. Определённое влияние на тяжесть изменений оказывает также вторичная микрофлора.

Клиническая картина. Для острой формы характерны тяжёлая одышка, удушье, кашель и хрипы при дыхании [1, 6]. Симптомы обычно

проявляются через 5–12 сут после заражения. Птица выглядит вялой, анорексичной, при этом клюв может быть окровавленным из-за выделения экссудата из трахеи. Признаки в основном исчезают после 2 нед., хотя птица может продолжать кашлять в течение 1 мес. [1, 5]. ИЛТ также может проявляться в слабой эпизоотической форме, при этом у птицы наблюдаются падение яйценоскости, слезотечение, опухание подглазничных пазух, постоянные выделения из носа и геморрагический конъюнктивит. В конъюнктивальном углу глаза, кроме серозного экссудата, накапливаются фибринозно-казеозные массы, а иногда развивается помутнение. После выздоровления некоторые птицы остаются вирусоносителями в течение длительного периода (свыше 2 лет) и становятся источником инфекции для восприимчивых особей. Инфекция также может распространяться механически, при использовании заражённого оборудования и подстилки [3, 4, 7]. Было отмечено несколько случаев вспышек заболевания из-за перевозки птицы в заражённых ящиках.

Летальность птиц при ИЛТ в среднем составляет 15%, иногда повышается до 30–80% при остром течении, выше, чем при болезни Ньюкасла. Заболеваемость у цыплят до 3-месячного возраста может доходить до 90,5–100%, у кур — до 96,2%. При конъюнктивальной форме ИЛТ заболеваемость составляет 5–87%.

Диагностика. При остром течении болезни с высокой смертностью и отхаркиванием крови ИЛТ может быть определён по клиническим признакам. На вскрытии изменения находят главным образом в гортани и трахее. При этом по всей длине трахеи обычно обнаруживают сгустки слизи и казеозный экссудат. При подострой форме течения болезни точечные геморрагические кровоизлияния в трахее и гортани, конъюнктивит и слезотечение позволяют поставить предположительный диагноз. Диагноз может быть подтверждён на основе выявления внутриядерных телец-включений в клетках эпителия трахеи, на ранних стадиях заболевания; выделением и идентификацией вируса на РКЭ, культуре ткани или на цыплятах. Выделение вируса может быть выполнено путём инокуляции 9–12-дневных РКЭ в хорион-аллантоисную оболочку. Инокуляция РКЭ имеет большую чувствительность, чем другие методы. В случае положительного диагноза при микроскопическом исследовании хорион-аллантоисной оболочки обнаруживают специфические для этой болезни внутриядерные тельца-включения. ИЛТ необходимо дифференцировать от дифтерийных форм оспы птиц (Р2270), особенно с поражением трахеи. Вирус оспы птиц продуцирует внутрицитоплазматические включения.

Вирусные геномы полевых изолятов и вакцинных штаммов вируса ИЛТ могут быть дифференцированы с помощью ПЦР [9]. После проведения ПЦР часто проводят рестрикционный анализ или секвенирование для быстрой идентификации вирусных штаммов, особенно во время эпизоотий [10]. Секвенирование также может помочь в дифференциации между полевыми и вакцинными штаммами вируса ИЛТ, а также в случае появления новых рекомбинантных вирусов [8, 15]. Молекулярные методы диагностики особенно полезны для дифференциации ИЛТ от дифтерийных форм оспы птиц при поражениях в трахее. ПЦР зарекомендовала себя более чувствительным методом, чем выделение вируса, и оказалась наиболее эффективной в случаях, когда в образце находится незначительное количество вирусной ДНК.

Профилактика и лечение. Некоторое облегчение симптомов заболевания достигается путём содержания птицы в тишине и снижением уровня пыли в птичнике. Можно также использовать мягкое отхаркивающее средство, которое нужно применять с осторожностью, чтобы не допустить загрязнение корма и воды. Вакцинацию птицы рекомендуется проводить только в областях, где ИЛТ является эндемичным.

В условиях вспышки заболевания незамедлительная вакцинация взрослой птицы сокращает длительность течения болезни. Живые вакцины из модифицированных штаммов вируса ИЛТ с низкой вирулентностью лучше использовать интраокулярно [14], чем применять их в виде аэрозолей [11, 13] или энтерально [12]. В районах, где болезнь является эндемической, бройлеры должны быть вакцинированы в возрасте от 4 нед. и старше, поскольку вакци-

нация в более раннем возрасте может оказаться неэффективной. Некоторые производители вакцин рекомендуют проводить ревакцинацию, если птица содержится длительное время. Некоторые производители рекомендуют ревакцинацию взрослых птиц. Ликвидация очагов инфекции облегчится с использованием генно-инженерных вакцин, так как они приводят к образованию поствакцинального иммунитета без проявления латентной формы инфекции [2]. В последнее время стала доступна в промышленном масштабе рекомбинантная векторная вакцина на основе вектора вируса оспы кур.

При использовании живых вакцин необходимо помнить о возможности рекомбинации вакцинных штаммов и появлении новых вирулентных вирусов. В Австралии долгие годы было одобрено использование вакцин, производящихся концерном Pfizer, — SA2 и A20. Однако в 2006 г. страна стала массово использовать и третью, которую предлагает европейская компания Intervet. Спустя пару лет было отмечено появление новых штаммов вируса, вызывающего ИЛТ кур, — штаммов 8 и 9. Вскоре в качестве причины заболеваемости австралийских кур они стали явно доминировать над штаммами, зафиксированными до 2007 г. Тем не менее проведённое секвенирование геномов штаммов 8 и 9 и сравнение их с геномами, имеющимися в 3 вакцинах, показали совершенно поразительную ситуацию: новые вирусы — это «гибрид» старой вакцины SA2 и новой вакцины компании Intervet. Теоретически такое вполне возможно, но для этого требуется, чтобы одна и та же птица была привита дважды, обеими вакцинами, что крайне маловероятно. Возможно, штамм SA2 за годы использования стал уже постоянно циркулировать в какой-то популяции кур на фабрике, в том числе распространяясь и среди непривитых птиц. И после того как их вакцинировали новой вакциной, могла случиться рекомбинация вирусных частиц [8].

Литература

1. *Baech J.R.* Infectious bronchitis of fowls // J. Amer. Vet. Med. — 1926. — № 68. — P. 570–580.
2. *Bagust T.J., Johnson M.A.* Avian Infectious laryngotracheitis: Virus-host interactions in relation to prospects for eradication // Avian Pathol. — 1995. — № 24. — P. 373–391.
3. *Beaudette F.R.* Infectious laryngotracheitis // PoultnSci. — 1937. — № 16. — P. 103–105.
4. *Dobson N.* Infectious laryngotracheitis in poultry // Vet. Rec. — 1935. — № 15. — P. 1467–1471.
5. *Hinshaw W.R., Jones E.C., Graubill H.W.* A study of mortality and egg prodaction in flocksaffected with larungotracheitis // Poult. Sci. — 1931. — V. 10. — P. 375–382.
6. *Kemohan G.* Infectious laryngotracheitis in flocks // J. Amer. Vet. Assoc. — 1931. — № 78. — P. 196–202.
7. *Kingsbury F.W., Jungherr E.L.* Indirect transmission of infectious laryngotracheitis in chickens // Avian Dis. — 1935. — № 11. — P. 54–63.
8. *Lee S.W., Markham P.F., Coppo M.J. et al.* Attenuated vaccines can recombine to form virulent field viruses // Science. — 2012. — V. 337. — № 6091. — P. 188.
9. *Mahmoudian A., Kirkpatrick N.C., Coppo M. et al.* Development of a SYBR Green quantitative polymerase chain reaction assay for rapid detection and quantification of infectious laryngotracheitis virus // Avian Pathol. — 2011. — V. 40. — № 3. — P. 237–242.
10. *Moreno A., Piccirillo A., Mondin A. et al.* Epidemic of infectious laryngotracheitis in Italy: characterization of virus isolates by PCR-restriction fragment length polymorphism and sequence analysis // Avian Dis. — 2010. — V. 54. — № 4. — P. 1172–1177.
11. *Pursell D.A., Sarman P.G.* Aerosoladministration of the SA-2 vaccine strain of infectious laryngotracheitis virus // Aust. Vet. J. — 1974. — № 50. — P. 419–420.
12. *Robertson G.M., Egerton J.R.* Replication of infectious laryngotracheitis virus in chickens following vaccination // Aust. Vet. J. — 1981. — № 57. — P. 119–123.
13. *Seddon H.R., Hart L.* Infectivity experiments with the virus of laryngotracheitis of fowls // Aust. Vet. J. — 1936. — № 12. — P. 13–16.
14. *Sincovic B.S., Hunt S.* Vaccination of old-day chickens against infectious laryngotracheitis by conjunctival instillation // Aust. Vet. J. — 1968. — № 44. — P. 55–57.
15. *Spatz S.J., Volkening J.D., Keeler C.L.* Comparative full genome analysis of four infectious laryngotracheitis virus (Gallid herpesvirus-1) virulent isolates from the United States // Virus Genes. — 2012. — V. 44. — № 2. — P. 273–285.

2.4.2.2. Болезнь Марека (см. пар. 1.2.1.2.2) (*Дудникова Е.К., Гребенникова Т.В., Норкина С.Н., Алипер Т.И.*)

Этиология. Болезнь Марека (синонимы: паралич птиц, нейролимфоматоз птиц, энзоотический нейроэнцефаломиелит птиц) — высоко-

контагиозное вирусное заболевание птиц (отряда куриных), проявляющееся образованием лимфоидных опухолей (острая форма), поражением периферической ЦНС и развитием параличей (классическая форма).

Вирус, вызывающий болезнь Марека, принадлежит сем. *Herpesviridae* роду *Mardivirus* [9]. Различают три серотипа вируса болезни Марека. Серотипы 1 и 2 характеризуются как вирулентный и авирулентный штаммы вируса герпеса кур соответственно, в то время как серотип 3 относят к герпесвирусу индеек [15]. В настоящее время вирулентные штаммы серотипа 1 принято разделять на следующие патотипы: мягкий (m), вирулентный (v), высоковирулентный (vv) и сверхвирулентный (vv+) [14].

Эпизоотология. Болезнь Марека широко распространена во всех странах, где существует промышленное птицеводство, нанося ему существенные экономические потери [9]. Вирус болезни Марека легко передаётся среди птиц. Инфекционный вирион созревает в клетках эпителия перьевых фолликул, из которых выделяется в окружающую среду. Он сохраняет свою активность в течение нескольких месяцев в помете птицы, сухих перьях и чешуйках кожи [1]. Перхоть и сухие перья больной птицы могут служить источником инфекции в птицеводческих хозяйствах. После того как вирус попадает в куриное стадо, инфекция быстро распространяется среди поголовья независимо от иммунного статуса этого поголовья. Заражённые куры продолжают быть носителями в течение длительного времени и выступать в качестве источника заболевания. Предварительная вакцинация может ослабить воздействие инфекционного вируса, однако полностью не предотвращает его воздействия на птицу. Ослабленные штаммы первого серотипа значительно отличаются по своим трансмиссивным свойствам, высокоослабленные штаммы среди поголовья птицы не передаются. Передача вируса болезни Марека происходит горизонтально. Вспышки заболевания в коммерческих стадах носят довольно переменный характер и зависят от таких факторов, как напряжение иммунитета, наличие материнских АТ, возраст птицы на момент инфицирования, пол и порода птицы [11], доза вируса, и других сопутствующих заболеваний, а также ряда экологических факторов, например стресса.

Патогенез. В настоящее время различают четыре стадии заболевания *in vivo*.

I. Продуктивно-рестриктивная вирусная инфекция на ранней стадии, вызывающая, прежде всего дегенеративные изменения.

II. Латентная инфекция.

II. Иммуносупрессия.

IV. Пролиферативная (вовлекает непродуцирующие инфицированные лимфоидные клетки, что впоследствии может привести к образованию лимфомы).

Продуцирующая или продуктивно-рестриктивная инфекция может временно возникать в В-лимфоцитах в течение нескольких дней после заражения инфекционным штаммом серотипа 1 вируса болезни Марека и характеризоваться выработкой антигена, что приводит к гибели клеток. Продуцирующая инфекция встречается также в эпителиальных клетках перьевых фолликул, в которых происходит созревание полных вирионов [6]. Латентная инфекция активированных Т-клеток ответственна за долгосрочное носительство. Антигены при этом не выявляются, но вирус может быть восстановлен из лимфоцитов на восприимчивой культуре клеток. Некоторые Т-клетки, латентно инфицированные онкогенными штаммами первого серотипа, подвергаются неопластическим изменениям. Эти трансформированные клетки, если они уходят на иммунную систему хозяина, могут размножаться с образованием характерных лимфоидных новообразований. Клеточный и гуморальный иммунный ответы направлены против вирусных антигенов, при этом клеточный иммунитет, вероятно, наиболее важный.

Клиническая картина и патологоанатомические изменения. Как правило, у больной птицы отмечается тяжёлое депрессионное состояние перед самой гибелью, хотя иногда можно наблюдать истощение. Проходящие параличи (односторонние парезы ног), связанные с болезнью Марека, вызывают характерные для птицы позы, при которых одна лапа вытянута

вперёд, а другая – назад [4]. При кратковременных параличах у поражённой птицы наблюдается атаксия в течение нескольких дней, после чего цыплята восстанавливаются, но спустя несколько недель после появления клинических признаков болезни Марека они погибают [13].

Увеличение блуждающего нерва, а также плечевого и седалищного нервных сплетений (нервные волокна становятся отечны, пропадает «полосчатость») — один из показателей наиболее серьёзных поражений инфицированной птицы. В различных органах можно обнаружить диффузные или узелковые лимфоидные опухоли, особенно в печени, селезёнке, половых железах, сердце, лёгких, почках и желудке. Лимфоидные инфильтраты способны увеличить мышцы диафрагмы и исказить форму зрачка. Увеличенные перьевые фолликулы (эту форму заболевания обычно называют кожным лейкозом) можно встретить у бройлеров после ощипывания, во время обработки тушки, что служит причиной для отбраковки птицы. Поражение бурсы лимфоидной опухолью встречается крайне редко, как правило, она атрофирована. При гистологическом исследовании выявляются поражения, которые состоят из смешанных популяций малых, средних и крупных лимфоидных, а также плазматических клеток и крупных анапластических лимфобластов. Эти клеточные популяции включают в себя как клетки опухоли, так и реактивные воспалительные клетки.

Диагностика. Как правило, диагноз основывается на выявлении увеличенных нервов и лимфоидных опухолей внутренних органов птицы. Редкое поражение бурсы опухолью помогает отличить это заболевание от лимфоидных лейкозов [6], также болезнь Марека может развиться у кур в возрасте от 3 нед., в то время как лимфоидный лейкоз главным образом выявляется у кур начиная с 14-недельного возраста. Ретикулоэндотелиоз, хотя и редко, можно спутать с болезнью Марека, так как для этих заболеваний характерно увеличение нервов и поражение внутренних органов Т-клеточными лимфомами. Диагноз основывается на характерных патологоанатомических изменениях и может быть подтверждён гистохимическим исследованием и ПЦР [5], где определяются преобладающие Т-клеточные популяции и вирусная ДНК в лимфомах соответственно. Важной задачей является мониторинг распространения патотипов вируса болезни Марека, циркулирующих в хозяйствах [4, 7].

Профилактика. Вакцинация является главной стратегией профилактики и контроля болезни Марека. В настоящее время наиболее широко используется вакцина, состоящая из герпесвируса индеек (HVT). Двухвалентные вакцины, состоящие из HVT и SB-1 или 301B/1 штаммов вируса болезни Марека серотипа 2, используют для обеспечения дополнительной защиты от заражения вирулентными штаммами первого серотипа. Также используют вакцины из аттенуированного штамма первого серотипа: из них штамм CV1988/Rispens является наиболее эффективным. Обнаружение эффекта синергизма главным образом между штаммами второго и третьего серотипов [13] побудило к использованию других эмпирических комбинаций вируса. Общепринятая практика специфической профилактики болезни Марека заключается во внутримышечном или подкожном введении суточным цыплятам жидкой или сухой вакцины [2].

В настоящее время введение вакцины *in ovo*, которое осуществляется с помощью автоматизированной технологии, широко используется для вакцинации коммерческих цыплят-бройлеров в основном из-за снижения стоимости рабочей силы и большей точности введения вакцины. Правильное хранение, транспортировка и подготовка вакцины перед инъекцией имеют решающее значение для обеспечения надёжного иммунитета у птицы. Клеточно-ассоциированные вакцины, как правило, более эффективны, чем клеточно-свободные, так как они в меньшей степени нейтрализуются материнскими АТ. В обычных условиях эффективность вакцины составляет, как правило, более 90%. С момента появления вакцинации потери у бройлеров и несушек, связанные с болезнью Марека, были значительно снижены. Тем не менее болезнь может стать серьёзной проблемой в отдельных хозяйствах или в отдельных географических районах (например, про-

мышленное разведение бройлеров Delmarva). Одной из наиболее важных мер профилактики служит раннее выявление сверхвирулентных (vv+) штаммов вируса.

Литература

1. *Болезнь* Марека // В сб.: Вирусные болезни животных / Ред. В.Н. Сюрин и др. — М.: ВНИиТИБП, 1998. — С. 689–721.
2. *Деревлева Т.А., Зубцова Р.А.* Применение вирусвакцины против болезни Марека // Ветеринария. — 1976. — № 6. — С. 53–54.
3. *Buckmaster A.E.* Gene sequence and mapping data from Marek's disease virus and herpesvirus of turkeys-implications for herpesvirus classification // J. Gen. Virol. — 1988. — № 69. — P. 2033–2042.
4. *Calnek B.W., Witter R.L.* Marek's disease // In: Diseases of poultry. — Ames: Iowa State University Press, 1991. — P. 342–385.
5. *Cortes A.L., Montiel E.R., Lemiere S. et al.* Comparison of blood and feather pulp samples for the diagnosis of Marek's disease and for monitoring Marek's disease vaccination by real time-PCR // Avian Dis. — 2011. — V. 55. — № 2. — P. 302–310
6. *Davidson F., Nair V.* Marek's disease: An involving problem. — London: Elsevier Academic Press, 2004.
7. *Dudnikova E., Norkina S., Vlasov A. et al.* Evaluation of Marek's disease field isolates by the «best fit» pathotyping assay // Avian Pathol. — 2007. — V 36. — № 2. — P. 135–143.
8. *Dudnikova E., Vlasov A., Norkina S. et al.* Factors Influencing the Attenuation of Serotype 1 Marek's Disease Virus by Serial Cell Culture Passage and Evaluation of Attenuated Strains for Protection and Replication // Avian Dis. — 2009. — № 53. — P. 63–72.
9. *Purchase H.G.* Clinical disease and its economic impact // In: Marek's Disease / Ed. M.T. Nijhof. — Boston, 1985. — P. 17–24.
10. *Schat K.A., Calnek B.W.* Characterization of an apparently nononcogenic Marek's disease virus // J. Nat. Cancer Inst. — 1978. — № 60. — P. 1075–1082.
11. *Schat K.A., Calnek B.W., Fabricant J.* Characterisation of two highly oncogenic strains of Marek's disease virus // Avian Pathol. — 1982. — № 11. — P. 593–605.
12. *Solomon J.J. et al.* Studies on the etiology of Marek's disease. I. Propagation of the agent in cell culture // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1968. — № 127. — P. 173–177.
13. *Swayne D.E., Fletcher O.J., Schierman L.W.* Marek's disease virus-induced transient paralysis in chickens: Alterations in brain density // Acta Neuropathol. — 1988. — № 76. — P. 287–291.
14. *Witter R.L.* Increased virulence of Marek's disease virus field isolates // Avian Dis. — 1997. — № 41. — P. 149–163.
15. *Witter R.L.* Isolation from turkeys of a cell-associated herpesvirus antigenically related to Marek's disease virus // Amer. J. Vet. Rec. — 1970. — № 31. — P. 525–538.

2.4.2.3. Инфекционная бурсальная болезнь (болезнь Гамборо) (см. пар. 1.2.2.5.3) (*Норкина С.Н., Гребенникова Т.В., Алипер Т.И.*)

Этиология. Инфекционную бурсальную болезнь (ИББ) вызывает вирус рода *Avibirnavirus* сем. *Birnaviridae*, который в основном локализуется в лимфоидных тканях фабрициевых сумок (бурс) поражённых неполовозрелых цыплят, но может быть изолирован и из других органов.

Вирус ИББ обладает высокой устойчивостью к физическим воздействиям и химическим препаратам, длительно сохраняется во внешней среде, не разрушается под действием прямого солнечного облучения. При нагревании до 60 °С вирус сохраняет инфекционность в течение 90 мин, устойчив к замораживанию и оттаиванию. При 56 °С вирус не инактивируется в течение 24 ч, при 37 °С через 10 сут титр снижается только на 1,2 lg. При 4 °С сохраняет инфекционность более 3 мес., а при −20 °С — 6 мес. и значительно длительнее. При pH 2,0 вирус сохраняет патогенные свойства в течение 60 мин; при pH 7,3 — в течение 30 мин. Препараты йода инактивируют вирус за 2 мин; 0,5% раствор хлорамина — за 10 мин; 20% хлороформ — за 10 мин; 1% раствор фенола; крезола; формалина — в течение 1 ч; 0,5% раствор формалина — за 6 ч; 20% раствор эфира — в течение 18 ч. Вирус неустойчив к эссенциям формальдегида и каустической соды.

Вирус выделяется во внешнюю среду с фекалиями, высококонтагиозен и очень быстро распространяется в хозяйстве, поражая всё поголовье. Высокая устойчивость вируса затрудняет борьбу с ИББ и обусловливает длительное персистирование возбудителя в хозяйствах с появлением стационарных очагов заболевания.

Известны два серотипа вируса. Оба серотипа вируса (1 и 2) могут быть выделены у различных видов домашних птиц, но толь-

ко заражение серотипом 1 вызывает заболевание цыплят. Вирусы серотипа 1 — антигенно гетерогенны, что подтверждается сведениями об идентификации нескольких сероваринтов вируса серотипа 1. Оба вируса проявляют высокую аффинность, т.е. способны вызывать заболевание только у собственного вида птиц. Их антигенное родство не превышает 10–30%, поэтому иммунитет минимальный. Наблюдается значительная антигенная вариабельность между штаммами. «Вариантные» штаммы серотипа 1, имеющие значительные антигенные отличия от «стандартных» штаммов, вызывают иммуносупрессию без проявления клинической картины заболевания у цыплят старших возрастных групп. В группе «стандартных» штаммов выделена подгруппа высоковирулентных вирусов, обусловливающих гибель до 80% поголовья.

Эпизоотология. Болезнь зарегистрирована во всех странах мира и встречается во всех областях с развитым промышленным птицеводством. Данные серологических исследований показывают, что заражённость стад вирусами серотипа 1 происходит на ранних этапах развития и колеблется в пределах 2–100%. Подавляющее большинство производителей осуществляют вакцинацию, которая ведёт к положительной сероконверсии. Однако в США клинические случаи наблюдаются редко, поскольку циркулирующие на территориях «вариантные» штаммы не вызывают классического заболевания, но могут привести к подавлению иммунитета. Высоковирулентные штаммы, первоначально выделенные в Нидерландах [3], широко распространились по всему миру с импортируемой птицей и стали причиной сильных панзоотий с высокой смертностью.

Инфекции, вызванные серотипом 2 вируса, также широко распространены [6]. Ни один из выделенных изолятов не был патогенным и не вызывал иммуносупрессии.

Патогенез. Вирус проникает через пищеварительный тракт и спустя 24–48 ч локализуется в фабрициевой сумке (орган-мишень), тимусе, селезёнке, цекальных железах слепых отростков. В процессе заболевания поражаются лимфоидные ткани, причём в первую очередь разрушаются незрелые В-лимфоциты, несущие на поверхности IgM, вследствие чего проявляется иммуносупрессивный эффект и повышается чувствительность к интеркуррентным заболеваниям вирусной и бактериальной этиологии [10].

Клиническая картина. Заболевание может протекать в клинической и субклинической формах. Клиническая форма ИББ проявляется тяжёлым угнетением, прострацией, нарушением координации движения, скучиванием, отказом от корма, диареей. Перьевой покров приобретает грязно-серый оттенок, испачкан испражнениями, область клоаки воспалена. Заболеваемость и смертность быстро нарастают, достигая максимума на 3–4-е сутки. Продолжительность болезни не превышает 7–10 сут, в случае осложнения или ассоциации ИББ с другими инфекциями увеличивается до 15–20 сут [2]. Уровень смертности может колебаться в пределах 5–70% [12]. Переболевшие цыплята отстают в росте и развитии [8].

Ранняя субклиническая форма имеет место у цыплят до 3-недельного возраста и служит причиной тяжёлой длительной иммуносупрессии, влекущей за собой снижение эффективности плановых вакцинаций, предрасположенность к инфицированию условно-патогенными возбудителями и осложнениям течения других заболеваний, что влечёт за собой снижение рентабельности хозяйства и приводит к значительным экономическим потерям [9].

Патологические изменения. На вскрытии погибших птиц основным патогномоничным признаком являются изменения органа-мишени — фабрициева сумка увеличена, отёчна, имеет желтоватый оттенок, заполнена слизистым содержимым. На поверхности бурсы, а также в грудных, бедренных и мышцах голени имеются множественные геморрагии. Селезёнка и почки, как правило, увеличены. У переболевших цыплят отмечают атрофию бурсы за счёт деструкции фолликулов. Микроскопические изменения характеризуются некрозом лимфоидных и гиперплазией ретикулоэндотелиальных клеток, активизацией и пролиферацией кортикомедуллярного эпителия и образованием слизи в секреторных железах [10].

Диагностика. Первичный диагноз устанавливают на основании клинических и патологоанатомических признаков. Диагноз подтверждается серологическими исследованиями с применением ИФА и РН [15]. Штаммовую дифференциацию проводят методом ОТ-ПЦР [4, 7]. Вирус может быть изолирован на свободных от патогенной флоры куриных эмбрионах или культурах клеток, полученных из фабрициевых сумок, а также на ФЭК и некоторых перевиваемых линиях. Адаптированные к культурам клеток штаммы могут использоваться для количественных серологических тестов.

Контроль и профилактика. Лечения ИББ не существует. Депопуляция и тщательная дезинфекция контаминированных помещений не приводят к должным результатам. Контроль осуществляется применением вакцин: сначала «живых» (эмбриональных и культуральных) из штаммов различной степени аттенуации, которые вводят орально, интраокулярно или подкожно цыплятам в возрасте 1–21 сут [5, 8]; затем инактивированных вакцин, вводимых непосредственно перед началом яйцекладки для формирования высокого, однородного и длительно персистирующего уровня АТ у потомства [2, 8]. Иммунный ответ может быть снижен в присутствии материнских АТ, хотя вирулентные штаммы способны преодолевать гуморальный барьер. Иммунный статус привитых птиц необходимо периодически контролировать с помощью количественных серологических методов и в случае снижения защитных титров птицу подергают ревакцинации. В последние годы разрабатываются рекомбинантные вакцины. Так, показана перспективность рекомбинантной вакцины, экспрессирующей вирусный белок VP2 [14].

Литература

1. *Baxendale W., Lutticken D.* The results of field trials with an inactivated Gumboro vaccine // Develop. Biol. Stand. — 1981. — V. 51. — P. 211–219.
2. *Bayliss C.D., Peters R.M., Cook K.A. et al.* A recombinant fowl-pox virus that expresses the VP2 antigen of infectious bursal disease virus induces protection against mortality caused by the virus // Arch. Virol. — 1991. — V. 120. — № 3–4. — P. 193–205.
3. *Bygrave A.C., Faragher J.T.* Mortality associated and Gumboro disease // Vet. Rec. — 1970. — V. 86. — P. 758–759.
4. *Giambrone J.J., Liu H.J., Dormitorio T.* Genetic variation in infectious bursal disease virus using restriction fragment length polymorphism and sequence comparison of polymerase generated cDNA // In: Materials of International Symposium for Infectious Bursal Disease and Chicken Infectous Anemia (Rauischholzhausen, Germany; June, 21–24, 1994). — Giessen, 1994. — P. 71–82.
5. *Hassan M.K., Al-Natour M.Q., Ward L.A. et al.* Pathogenicity, attenuation and immunogenicity of infectious bursal disease virus // Avian Dis. — 1996. — V. 40. — № 3. — P. 567–571.
6. *Jackwood D.J., Saif Y.M., Hughes J.H.* Characteristics and serologic studies of two serotypes of infectious bursal disease virus in turkeys // Avian Dis. — 1982. — V. 26. — № 4. — P. 871–882.
7. *Jackwood D.J., Sommer-Wagner S.E., Crossley B.M. et al.* Identification and pathogenicity of a natural reassortant between a very virulent serotype 1 infectious bursal disease virus (IBDV) and a serotype 2 IBDV // Virology. — 2011. — V. 420. — № 2. — P. 98–105.
8. *Lucio B., Hitchner S.B.* Infectious bursal disease emulsified vaccine: effect upon neutralizing-antibody levels in the dam and subsequent protection of the progeny // Avian Dis. — 1979. — V. 23. — P. 466–478.
9. *McIllroy S.G., Goodall E.A., McCracken R.M.* Economic effects of subclinical infectious bursal disease on broiler production // Avian Pathol. — 1989. — V. 18. — № 3. — P. 465–480.
10. *Muller R., Weiss I.K., Reinacher M. et al.* Immunofluorescent studies of early virus propagation after oral infection with infectious bursal disease virus (IBDV) // Zbl. Vet.-Med. R. B. — 1979. — Bd. 26. — S. 345–352.
11. *Snyder D.B., Lana D.P., Cho B.R. et al.* Group and strain-specific neutralization sites of infectious bursal disease virus defined with monoclonal antibodies // Avian Dis. — 1988. — V. 32. — № 3. — P. 527–534.
12. *Solano W., Giambrone J.J., Panangala V.S.* Comparison of a kinetic-based enzyme linked immunosorbent assay (KELISA) and virus-neutralization test for infectious bursal disease virus. 1. Quantitation of antibody in white leghorn hens // Avian Dis. — 1985. — V. 29. — № 3. — P. 663–671.
13. *Tham K.M., Young L.W., Moon C.D.* Detection of infectious bursal disease virus by reverse transcription-polymerase chain reaction amplification of the virus segment A gene // J. Virol. Methods. — 1995. — V. 53. — № 2–3. — P. 201–212.
14. *Zanetti F.A., Zajac M.P., Taboga O.A. et al.* Evaluation of modified vaccinia virus Ankara expressing VP2 protein of infectious bursal disease virus as an immunogen in chickens // J. Vet. Sci. — 2012. — V. 13. — № 2. — P. 199–201.

2.4.2.4. Вирусная анемия цыплят (см. пар. 1.2.1.3.12) (*Дудникова Е.К., Плотников В.А., Алипер Т.И.*)

Этиология. Вирус анемии цыплят (ВАЦ) является представителем рода *Gyrovirus* сем. *Circoviridae*. Вирус устойчив к ацетону, хлороформу, спирту и кислой среде (pH 3,0), погибает при 80 °С в течение 30 мин, при 100 °С — за 10 мин.

ВАЦ инфицирует только цыплят, но антитела были также обнаружены у японских перепелов [8]. Вирус широко распространен. Инфекционная анемия цыплят описана в большинстве стран, где выращивают коммерческих цыплят. Горизонтальная передача вируса происходит фекально-оральным путём, а также, возможно, и респираторным [11], вертикальная — при инфицировании кур, не имеющих АТ, и продолжается до развития нейтрализующих АТ. Потомство, полученное от инфицированных кур, также инфицировано. ВАЦ может быстро распространиться горизонтально от цыплят, содержащих вирус, к восприимчивым цыплятам, у которых отсутствуют материнские антитела. Петухи, содержащие ВАЦ в семенной жидкости, являются другим источником вертикальной передачи [12]. Рекомендуется вакцинировать серонегативное стадо до начала яйценоскости, чтобы предотвратить вертикальную передачу [12].

Цыплята без материнских антител восприимчивы к инфекции и болезни до возраста 1–2 нед. Цыплята с материнскими АТ защищены от болезни и, возможно, от инфекции. Возрастная устойчивость к клинической болезни, не к инфекции, начинается приблизительно с однонедельного возраста. Возрастную устойчивость может ослабить коинфицирование ВАЦ с иммуносупрессивными агентами, такими, как вирус ИББ, герпесвирус болезни Марека и вирус ретикулоэндотелиоза [2].

Большинство кур от стада, свободного от патогенной флоры, образуют АТ к ВАЦ на протяжении или после начала сексуального развития. Возможно инфицирование эмбриональными или клеточными вакцинами, контаминированными ВАЦ.

При инокуляции однодневного восприимчивого цыплёнка виремия наступает в течение 24 ч. Вирус можно обнаружить во многих органах и ректальном содержимом, вплоть до 35 сут после инокуляции. Основными местами репликации ВАЦ являются хемоцитобласты костного мозга, предшественники Т-клеток в коре тимуса и CD8-клетки в селезёнке [4]. Репликация в первых ведёт к анемии, тогда как репликация в остальных двух приводит к иммуносупрессии. Вируснейтрализующие АТ обнаруживаются на 21-е сутки после инокуляции. Клинические, гематологические и патологические параметры возвращаются в норму примерно через 35 сут после инфицирования. ВАЦ отрицательно влияет на пролиферативный ответ лимфоцитами селезёнки, на выработку ИЛ-2 и ИФН спленоцитами. Инфекция уменьшает образование антигенспецифичных CTL, направленных против других патогенов. Кроме повреждения Т-клеток, инфекция может ослабить функции макрофагов, такие как экспрессия Fc-рецепторов, патоцитоз и антимикробная активность [6]. Субклиническая, горизонтально переданная инфекция ВАЦ у бройлерных цыплят от серопозитивных родителей может сопровождаться экономическим ущербом.

Клиническая картина. Признаки болезни или воздействие на яйценоскость проявляются после инфицирования серонегативных цыплят. Однако вертикальная передача или инфицирование цыплят с отсутствием материнских АТ до однонедельного возраста может вызвать клинические признаки на 12–17-е сутки после вылупления или инфицирования. Цыплята становятся анорексичными, вялыми и бледными. В зависимости от стадии болезни в кровяных мазках при микроскопировании часто обнаруживается лейкопения или панцитопения (низкое содержание всех форменных элементов крови) [2]. Кровь становится водянистой и очень медленно образует сгусток. Уровень смертности варьирует, но может достигать высоких значений при осложнении вторичными инфекциями.

Поражения. Внутренние органы становятся бледными, тимус в основном атрофирован, фабрициева сумка может быть редуцирована. Костный мозг тусклый или жёлтый. Отмечаются кожные, подкожные и мышечные кровоизли-

яния, также они могут проявляться и в других органах. При гистологических исследованиях обнаруживают уменьшение популяции лимфоидных клеток в первичных и вторичных лимфоидных органах [3]. Также отмечены развитие атрофии или недоразвитость гранулоцитарных и эритроцитарных скоплений в костном мозге.

Диагностика. Предварительный диагноз основывается на истории, клинических признаках и гистопатологических исследованиях. Для подтверждения диагноза диагностируют вирус или вирусную ДНК в тимусе или костном мозге при помощи ПЦР [7]. Выделение вируса возможно, но данная процедура долгая и дорогая. Для выделения ВАЦ используется экстракт тканей, которым в дальнейшем инокулируют клеточные культуры MDCC-MSB1 или MDCC-147 (лимфобластоидная клеточная линия, полученная от опухоли, вызванной болезнью Марека). Выделение вируса также проводится на восприимчивых однодневных цыплятах с ослабленным иммунитетом (антитело- или антиген-отрицательные) [8]. Существуют коммерческие ELISA-наборы, позволяющие обнаружить сывороточные АТ к ВАЦ, а также провести мониторинг эффективности вакцинации [5].

Лечение и профилактика. Специфического лечения данной болезни не существует. Вторичные бактериальные инфекции можно устранить назначением антибиотиков. Существуют «живые» вакцины для племенных кур, которые применяются до начала яйценоскости. В зависимости от типа вакцины прививание кур проводится путём инъекций или выпаиванием. В некоторых странах перемещают подстилку в неконтаминированные помещения, а также добавляют в питьевую воду гомогенат тканей, полученных от заражённых цыплят. Данная процедура используется для вызова инфекции или сероконверсии родительского стада, прежде чем они начнут нестись, чтобы уменьшить риск горизонтальной передачи [4]. Однако данные процедуры не рекомендованы и считаются рискованными. Важен контроль подстилки из-за синергизма между ВАЦ и другими иммуносупрессивными вирусами. Нет хороших живых вакцин для бройлеров, чтобы защитить от бессимптомного урона [9]. Попытка использовать ослабленный вакцинный штамм для вакцинирования цыплят показала, что он вызывает анемию и повреждения в лимфоидных органах [13]. В последнее время ведутся разработки по конструированию ДНК-вакцин [14].

Литература

1. *Allan G.M., Phenix K.V., Todd D. et al.* Some biological and physico-chenical properties of porcine circovirus // J. Vet. Med. B. — 1994. — V. 41. — P. 17–26.
2. *Billow V.V.* Unsatisfactory sensitivity and specificity of indirect immunofluorescence tests for the presence or absence of antibodies to chicken anaemia agent (CAA) in sera of SPF and broiler breeder chickens // J. Vet. Med. B. — 1988. — V. 3. — P. 594–600.
3. *Bounous D.I., Goodwin M.A., Brooks R.L. et al.* Immunosuppression and intracellular calcium signaling in splenocytes from chicks infected with chicken anaemia virus, CL-1 isolate // Avian Dis. — 1995. — V. 3. — P. 135–140.
4. *Buscaglia C., Crosetti C.F., Nervi P.* Identification of chicken infectious anaemia, isolation of the virus and reproduction of the disease in Argentina // Avian Pathol. — 1994. — V. 23. — P. 297–304.
5. *Chandratilleke D., O'Connell P., Schat K.A.* Characterization of proteins of chicken infectious anemia virus with monoclonal antibodies // Avian Dis. — 1991. — V. 35. — P. 854–862.
6. *Cloud S.S., Lillehoj H.S., Rosenberger J.K.* Immune dysfunction following infection with chicken anemia agent and infectious bursal disease virus // Vet. Immunol. Immunopathol. — 1992. — V. 34. — P. 337–352.
7. *Dren C.N., Koch G. et al.* A hot start PCR for the laboratory diagnisis of CAV // In: Materials of International Symposium for Infectious Bursal Disease and Chicken Infectous Anemia (Rauischholzhausen, Germany; June, 21–24, 1994). — Giessen, 1994. — P. 413.
8. *Fadly A.M., Winterfield R.W.* Isolation and some characteristics of an agent associated with inclusion body hepatitis, hemorrhages, and aplastic anemia in chickens // Avian Dis. — 1973. — V. 17. — P. 182–193.
9. *Farkas T., Dren C., Nemeth I. et al.* Isolation of chicken anaemia virus from broiler chickens // Acta Vet. Hung. — 1992. — V. 40. — P. 207–223.
10. *Goodwin M.A., Steffens W.L., Davis J.F. et al.* Diagnoses of infections by the so-called chick anemia agent: Anemia and direct transmission electron microscopic detection of virus // Avian Dis. — 1991. — V. 35. — P. 869–871.
11. *Hoop R.K.* Persistence and vertical transmission of chicken anaemia agent in experimentally infected lay-

ing hens // Avian Pathol. — 1992. — V. 21. — P. 493–501.
12. *Hoop R.K.* Transmission of chicken anaemia virus with semen // Vet. Rec. — 1993. — V. 133. — P. 551–552.
13. *Hussein H.A., Youssef M.M., Osman A. et al.* Immunopathogenesis of attenuated strain of chicken infectious anemia virus in one-day-old specific-pathogen-free chicks // Egypt. J. Immunol. — 2003. — V. 10. — № 1. — P. 89–102.
14. *Moeini H., Omar A.R., Rahim R.A. et al.* Development of a DNA vaccine against chicken anemia virus by using a bicistronic vector expressing VP1 and VP2 proteins of CAV // Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis. — 2011. — V. 34. — № 3. — P. 227–236.

2.4.2.5. Лейкоз птиц (см. пар. 1.2.2.5.11)

(*Плотников В.А., Гребенникова Т.В., Алипер Т.И.*)

Этиология. Лейкоз птиц вызывает вирус лейкоза птиц (ВЛП) сем. *Retroviridae* рода *Alpharetrovirus* — представитель лейкозно-саркоматозной группы птичьих ретровирусов.

Вирус лейкоза птиц подразделяется на семь подтипов и образует соответственно шесть подгрупп: A, B, C, D, E и J. Подтипы выделены на основании различий в последовательностях гена вирусного оболочечного гликопротеина env, а также в моделях проникновения вируса в восприимчивый организм, в инфекционности вирусов для ряда «мишеней» (*in vitro* и *in vivo*) [8]. Вирусы подтипов A, B, C, D, J относятся к экзогенным вирусам, а подтип E — к эндогенным. Подтипы A и B широко распространены в восточных странах. Подтип J, впервые описанный в Англии в 1989 г., а позже и в других странах, был первично выделен при заболевании миелоидным лейкозом мясных пород кур [14]. Вирусы подтипа E экспрессируются вирусными генами, интегрированными в клеточную ДНК. Многие из них имеют генетические дефекты. Вирусы подтипов C и D встречаются в полевых условиях гораздо реже. Подтипы проявляют разную антигенность и клеточную избирательность. Различие в свойствах связано с гликопротеинами вирусной оболочки.

Эпизоотология. Куры являются биологическими хозяевами для всех вирусов лейкозно-саркоматозной группы. Удалось выделить ВЛП у фазанов, перепелов и куропаток, у остальных видов птиц ВЛП не был обнаружен.

Экзогенные ВЛП передаются двумя способами: вертикально (от курицы её потомству через яйца) и горизонтально (от птицы к птице через прямой или непрямой контакт). Эндогенные ВЛП обычно передаются генетически в зародышевых клетках обоих полов. Многие из них являются генетически дефективными. Именно поэтому они не могут привести к развитию инфекционных вирионов. Однако некоторые из них способны экспрессироваться в инфекционную форму в эмбрионах или у вылупившихся птенцов [11].

В России проводилась работа по изучению распространения ВЛП в отечественных птицеводческих хозяйствах. В результате вирус был обнаружен в 21,6% случаев [1].

Патогенез. Лимфоидный лейкоз — злокачественная болезнь лимфоидной системы. Необратимые изменения в бурсе происходят чаще на 4–8-й неделе после заражения. Образование рака происходит уже на 14–16-й неделе. Смертность случается до 14-недельного возраста курицы и часто во время половой зрелости. Иммунного ответа на раковые образования не происходит [9].

Развитие лимфоидного лейкоза может быть ускорено при коинфицировании вирусом болезни Марека серотипа 2, который является вакцинным вирусом [3].

Различают также миелоидный лейкоз — злокачественное поражение клеток-предшественников, образующихся в костном мозге. Патогенез данной болезни ещё недостаточно изучен.

Клиническая картина. У кур с лимфоидным лейкозом проявляются неспецифические клинические признаки: отсутствие аппетита, слабость, диарея, обезвоживание, истощение. При пальпации обнаруживают увеличенную бурсу и иногда увеличенную печень. Диффузные или узелковые опухоли обнаруживаются в печени, селезёнке, бурсе и иногда в почках, половых железах.

Вспышки неоплазматических заболеваний, отличных от лимфоидного лейкоза, таких как

миелоцитоматоз, гемангиома и почечная опухоль, наблюдаются у кур мясной породы, заражённых ВЛП подгруппы J [13].

Большинство вирусов лейкозно-саркомной группы вызывают нелимфоидные опухоли, например саркомы, эритробластоз, нефробластоз, миелобластоз, остеопетроз и другие родственные опухоли. Природа новообразований и частота зависят от вируса, породы кур, возраста, дозы и пути заражения [5].

Диагностика. Высокоточным методом индикации в биологических материалах (плазма, сыворотка крови и опухоль) является ПЦР. Также успешно применяются ИФА [10], использование клеток-непродуцентов и МФА [4]. В последнее время широко используются молекулярные методы изучения вируса лейкоза птиц, в том числе частичное секвенирование геномов и последующий филогенетический анализ [6, 7]. Описаны исследования изолятов ВЛП, циркулирующих на территории Российской Федерации. Было установлено, что выделенные отечественные изоляты ВЛП отличаются от изолятов, изолированных на территории других стран [1].

Контроль. Процедура контроля лимфоидного лейкоза заключается в устранении вируса лейкоза птиц из птичьего стада. Процедура может включать:

1) отбор способных к оплодотворению яиц от куриц, показавших негативную реакцию в тестах с использованием яичного альбумина или влагалищных мазков;
2) выведение цыплят в изоляции небольшими группами (25–50 голов) в клетках с проволочным полом, отказ от ручного метода определения пола цыплят путём исследования клоаки и проведения вакцинации обычной иглой для предотвращения механического распространения какой-либо остаточной инфекции;
3) проверку цыплят на ВЛП с помощью биологических тестов или ПЦР и отбраковывание цыплят с положительной реакцией и других находящихся с ними в контакте цыплят [12];
4) выращивание в изоляции свободных от ВЛП групп [4].

Литература

1. *Гребенникова Т.В., Алексеев К.П., Власова А.Н. и др.* Исследование поголовья птиц на наличие вируса птичьего лейкоза методом ПЦР // Птицы и птицепродукты. — 2003. — № 6. — С. 35–37.
2. *Плотников В.А., Гребенникова Т.В., Норкина С.Н. и др.* Филогенетический анализ изолятов вируса лейкоза птиц, циркулирующих на территории Российской Федерации // В сб.: Материалы VI Междунар. ветер. конгр. по птицеводству. — М., 2010. — С. 44–48.
3. *Bacon L.D., Witter R.L., Crittenden L.B. et al.* B-haplotype influence on Marek's disease, Rous sarcoma, and lymphoid leukosis virus-induced tumors in chickens // Poult. Sci. — 1981. — V. 60. — P. 1132–1139.
4. *Fadly A.M.* Isolation and identification of avian leukosis viruses: a review // Avian Path. — 2000. — V. 29. — P. 529–535.
5. *Fadly A.M., Payne L.N.* Leukosis/sarcoma group // In: Diseases of Poultry / Eds. Y.M. Saif, H.J. Barnes, J.R. Glisson et al. — 11-th ed. — Ames: Iowa State Univ. Press, 2003. — P. 465–516.
6. *Gao Y., Yun B., Qin L. et al.* Molecular epidemiology of avian leukosis virus subgroup J in layer flocks in China // J. Clin. Microbiol. — 2012. — V. 50. — № 3. — P. 953–960.
7. *Ochi A., Ochiai K., Kobara A. et al.* Epidemiological study of fowl glioma-inducing virus in chickens in Asia and Germany // Avian Pathol. — 2012. — V. 41. — № 3. — P. 299–309.
8. *Pandiri A.R., Gimeno I.M., Reed W.M. et al.* Distribution of viral antigen gp85 and provirus in various tissues from commercial meat-type and experimental White Leghorn Line 0 chikens with different subgroup J avian leukosis infection profiles // Avian Path. — 2008. — V. 1 — № 37. — P. 7–13.
9. *Pandiri A.R., Mays J.K., Fadly F.M.* Influece of strain, dose of Virus, and age of inoculation on subgroup J avian leukosis virus persistence, antibody response, and oncogenicity in commercial meat-type chikens // Avian Dis. — 2007. — V. 51. — P. 725–732.
10. *Smith E.J., Fadly A., Okazaki W.* An enzyme-linked immunosorbent assay for detecting avian leukosis-sarcoma viruses // Avian Dis. — 1979. — V. 23. — P. 698–707.
11. *Smith E.J., Salter D.W., Silva R.F. et al.* Crittenden. Selective shedding and congenital transmission of endogenous avian leukosis viruses // J. Virol. — 1986. — V. 60. — P. 1050–1054.
12. *Thapa B.R., Omar A.R., Arshad S.S. et al.* Detection of avian leukosis virus subgroup J in chicken flocks from Malaysia and their molecular characterization // Avian Pathol. — 2004. — V. 33. — № 3. — P. 359–363.
13. *Walter W.G., Burmester B.R., Cunningham C.H.* Studies on the transmission and pathology of a viral-

induced avian nephroblastoma (embrional nephroma) // Avian Dis. — 1962. — V. 6. — P. 455–477.
14. *Zavala G., Cheng S., Jackwood M.W.* Molecular epidemiology of avian leukosis virus subgroup J and evolutionary history of its 3' untranslated region // Avian Dis. — 2007. — V. 51. — № 4. — P. 942–953.

2.4.2.6. Инфекционный бронхит кур (см. пар. 1.2.2.2.2) (*Норкина С.Н., Гребенникова Т.В., Алипер Т.И.*)

Этиология и эпизоотология. Инфекционный бронхит кур (ИБК) — острое высококонтагиозное заболевание, поражающее кур различного возраста, возбудителем которого является вирус, принадлежащий к роду *Gammacoronavirus* сем. *Coronaviridae* [3].

Большинство штаммов вируса ИБК инактивируется за 10 мин при 56 °С, однако среди них встречаются варианты, отличающиеся по терморезистентности. Все штаммы вируса ИБК относительно резистентны к кислой среде (pH 3,0) и чувствительны к щелочной среде (pH 11), чувствительны к хлороформу и дезоксихолату натрия. Глюкоза (10% раствор) стабилизирует вирус. Под действием УФ-излучения вирус ИБК разрушается через 18–24 ч. Солнечные лучи инактивируют его при 36–38 °С за 3 ч.

Заболевание широко распространено практически во всех странах. Вирус ИБК отличается очень высокой генетической изменчивостью, которая обусловливает его антигенную вариабельность. В одном географическом регионе одновременно могут встречаться два или более различных серотипа вируса ИБК. Основным источником заражения служат больные цыплята, которые выделяют вирус во внешнюю среду через респираторный тракт и ЖКТ. Факторами передачи возбудителя инфекции являются воздух, корма, вода, оборудование, одежда обслуживающего персонала. Заражённые естественным путём и вакцинированные живой вакциной цыплята могут периодически распространять вирус в течение нескольких недель и даже месяцев. Инфицирование вирусом ИБК несушек и племенного поголовья происходит циклически вследствие снижения иммунитета или при циркуляции различных серотипов.

Клиническая картина и патологоанатомические изменения. Клинические признаки заболевания проявляются после инкубационного периода, который составляет 18–48 ч. Распространение вируса в птичнике происходит очень быстро, при этом заболеваемость птицы может достигать 100%. Характер и тяжесть заболевания зависят от возраста и иммунного фона птицы, а также от вирулентности штамма вируса, циркулирующего в хозяйстве. Проявление болезни у молодняка характеризуется кашлем, чиханием и трахеальными хрипами в течение 10–14 сут. При осложнении бактериальными инфекциями придаточных пазух у цыплят иногда могут отмечаться слезотечение, затруднение дыхания, а также отёк головы. У бройлеров ИБК — основная причина низкой конверсии корма, отставания в росте и выбраковки тушки при переработке мяса. Некоторые штаммы вируса могут вызывать интерстициальный нефрит у цыплят с высокой смертностью (до 60%). Однако в большинстве случаев летальный исход составляет 5%, хотя вторичные бактериальные инфекции могут вызвать большие потери [2, 4].

При репродуктивном синдроме болезнь проявляется длительным снижением яйценоскости на 5–50%, при этом больные куры несут мелкие яйца, часто неправильной формы, с тонкой скорлупой, содержат водянистый белок. В дальнейшем, как правило, яйценоскость и качество яйца восстанавливаются и возвращаются к нормальному уровню.

При поражениях респираторного тракта присутствуют серозный и катаральный экссудаты в трахее и бронхах, как правило, без кровотечений. В трахее умерших цыплят можно обнаружить казеозные пробки.

Воздушные мешочки затемнены и утолщены. Вторичная бактериальная инфекция у птицы мясной породы, особенно при инфекции кишечной палочки, вызывает казеозный аэросаккулит, перигепатит и перикардит. При воздействии нефропатических инфекций почки опухают и становятся бледными, при этом канальцы и мочеточники растягиваются вследствие их наполнения уратами [5, 14]. У несушек мочекаменная болезнь связана с вирусной

инфекцией и определёнными пищевыми факторами.

Диагностика. Диагноз данного заболевания не может основываться только на клинических признаках из-за сходства последних с респираторными формами течения болезни Ньюкасла, ларинготрахеита и инфекционного ринита.

Окончательный диагноз, как правило, основывается на выделении и идентификации вируса. Вирус может быть изолирован путём инокуляции в гомогенизированную ткань трахеи, слепой кишки, миндалин и почек 9–11-дневных куриных эмбрионов. Для выделения полевых штаммов вируса в некоторых случаях необходимо провести несколько слепых пассажей. Вирус вызывает замедление роста, скручивание эмбриона в шар и накопление уратов в первичной почке, что в дальнейшем иногда приводит к гибели эмбриона. Серологические исследования обычно выполняют с помощью РН, РТГА и ИФА. Серотипы вируса ИБК условно идентифицируют с помощью референтной типоспецифической куриной антисыворотки в РН. Однако РН является дорогостоящим, трудоёмким и труднодоступным методом и обычно на практике не используется. ИФА позволяет выявлять АТ раньше, чем с помощью РН [11]. Для серотипирования вируса ИБК были разработаны вирусоспецифические МАТ. Но прямое применение МАТ на основе ИГХ-анализа для выявления антигена в тканях поражённых органов считается недостаточно надёжным из-за низкой концентрации вируса. Наиболее успешное применение МАТ было отмечено после того, как вирус накапливался в достаточном количестве при пассировании на РКЭ. В этом случае вирус может быть обнаружен в клетках хорион-аллантоисной оболочки с помощью иммунофлуоресценции или иммунопероксидазного окрашивания, а также в аллантоисной жидкости методом ИФА.

Широко используется исследование генома вируса в целях определения серотипа и генотипа вируса [10, 12]. Эти исследования основаны на применении ОТ-ПЦР с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров на участок гена S1 [9]. Часто после ОТ-ПЦР проводят обработку рестрикционными эндонуклеазами (рестрикцию) с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов полиморфизма. При этом используют специфические рестрикционные эндонуклеазы. После проведения рестрикции ПЦР-продукт разделяют гель-электрофорезом и сравнивают длину полученных фрагментов с теми, которые наблюдаются после ПЦР-рестрикции стандартных штаммов. Также широко используется анализ ПЦР-фрагментов методом прямого секвенирования.

Лечение и профилактика. В настоящее время эффективных лекарственных средств против ИБК не существует, хотя применение антибиотиков при ассоциированном течении ИБК с вторичными инфекциями может снизить смертность птицы. Повышение температуры в птичнике на 3–5 °С также может уменьшить смертность. Живые вакцины используют для первичной иммунизации цыплят 1–14-дневного возраста [7, 8] методом распыления, выпаивания или закапывания в глаза. Ревакцинация проводится в 7–12- или 16–18-недельном возрасте и практикуется в большинстве хозяйств. Инактивированные масляно-эмульсионные вакцины [1, 6] используются в основном при вакцинации племенного поголовья и несушек в целях предотвращения снижения яйценоскости и ухудшения качества яйца. Эффективность профилактических мероприятий при ИБК во многом определяется правильным выбором вакцинного штамма. Применение вакцины зависит от наличия наиболее распространённых серотипов, циркулирующих на территории конкретной птицефабрики. В США чаще используются живые вакцины, содержащие штаммы вируса ИБК Massachusetts, Connecticut и Arkansas.

Постоянное появление новых антигенных вариантов вируса ИБК в разных странах мира, способных вызвать заболевание у вакцинированной птицы, обусловливает необходимость совершенствования имеющихся и разработки новых средств идентификации вируса и профилактики представленного заболевания [13].

Литература

1. *Box P.G., Holmes H.C., Finney P.M. et al.* Infectious bronchitis in laying hens: The relationship between

hemagglutination inhibition antibody levels and resistance to experimental challenge // Avian Pathol. — 1988. — № 17. — P. 349–361.
2. *Brown T.P., Glisson J.R., Resales G. et al.* Studies of avianurolithiasis associated with an infectious bronchitis virus // Avian Dis. — 1987. — № 31. — P. 629–636.
3. *Cavanagh D., Brain D.A., Brinton D.A. et al.* Revision of the taxonomy of the Coronavirus, Torovinis and Arterivirus genera // Arch. Virol. — 1994. — № 135. — P. 227–237.
4. *Cowen B.S., Wideman R., Rothenbacher H. et al.* An outbreak of avian urolithiasis on a large commercial egg farm // Avian Dis. — 1987. — № 31. — P. 392–397.
5. *Cummimg R.B.* Infectious avian nephrosis in Australia // Aust. Vet. J. — 1963. — № 39. — P. 145–147.
6. *Cunnigham C.N.* Avian infectious bronchitis // Adv. Vet. Sci. Comp. Med. — 1970. — № 14. — P. 105–148.
7. *Darbyshire J.H., Peters R.W.* Humoral antibody response and assessment of protection following primary vaccinationof chicks with maternally derived antibody against avian infectious bronchitis virus // Res. Vet. Sci. — 1985. — № 38. — P. 14–21.
8. *Davelaar R.G., Kouwenhoven B.* Vaccination of 1-day-old broilers against infectious bronchitis by eye drop application or coarse droplet spray and the effect of re-vaccination by spray // Avian Pathol. — 1980. — № 9. — P. 499–510.
9. *Kwon H.M., Jackwood M.W., Brown T.P. et al.* Polymerase chain reaction and a biotin-labelled DNA probe for detection of infectious bronchitis viruses in chickens // Avian Dis. — 1993. — № 37. — P. 149–156.
10. *Li M., Wang X.Y., Wei P. et al.* Serotype and genotype diversity of infectious bronchitis viruses isolated during 1985–2008 in Guangxi, China // Arch. Virol. — 2012. — V. 157. — № 3. — P. 467–74.
11. *Marquardt W.W., Snyder D.B., Schlotthober B.A.* Detection and quantification of antibodies to infectious bronchitisvirus virus by enzyme-linked immunosorbent assay // Avian Dis. — 1981. — № 25. — P. 713–722.
12. *Ovchinnikova E.V, Bochkov Y.A, Shcherbakova L.O. et al.* Molecular characterization of infectious bronchitis virus isolates from Russia and neighbouring countries: identification of intertypic recombination in the S1 gene // Avian Pathol. — 2011. — V. 40. — № 5. — P. 507–514.
13. *Sjaak de Wit J.J., Cook J.K, van der Heijden H.M.* Avian Pathol. Infectious bronchitis virus variants: a review of the history, current situation and control measures // Avian Pathol. — 2011. — V. 40. — № 3. — P. 223–235.
14. *Wmterfield R.W., Hitchner S.B.* Etiology of an infectious nephritis-nephrosis syndrome of chickens // Amer. J. Vet. Res. — 1962. — № 23. — P. 1273–1279.

2.4.2.7. Ньюкаслская болезнь – псевдочума птиц – пневмоэнцефалит птиц – парамиксовирусная инфекция-1 (см. пар. 1.2.2.1.2)

(*Норкина С.Н., Гребенникова Т.В., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И.*)

Этиология и передача. Ньюкаслскую болезнь вызывает вирус болезни Ньюкасла (ВБН) — РНК-содержащий вирус рода *Avulavirus* подсем. *Paramixovirinae* сем. *Paramixoviridae*. Вирус обладает гемагглютинирующими свойствами. Штаммы вируса классифицируют по степени вирулентности на вирулентные (велогенные), умеренно вирулентные (мезогенные) и слабовирулентные (лентогенные). Лентогенные штаммы широко используют в живых вакцинах против болезни Ньюкасла.

Вирус устойчив во внешней среде. При 8–20 °С вирус сохраняет биологическую активность в течение многих лет, в замороженном состоянии — 2–3 года. Вирус устойчив к pH 2–10, но чувствителен к прямым солнечным лучам, высокой температуре и дезинфицирующим веществам. Растворы 0,5–2,0% едкого натра, 1–2% формалина, 5% фенола инактивируют вирус через 20–30 мин.

Тяжесть заболевания зависит от степени вирулентности и возраста, иммунного статуса и восприимчивости хозяина. Из домашних птиц наиболее восприимчивы куриные, наименее — водоплавающие. Инфицированная птица выделяет вирус с выдыхаемым воздухом, респираторными экскретами и фекалиями на всех стадиях заболевания, включая инкубационный период, а также в ограниченный период реконвалесценции. Источником вирулентных ВБН могут быть дикие, синантропные, декоративные и экзотические птицы. Основной способ распространения вируса на большие расстояния — перенос с контаминированными инвентарем, персоналом, кормами, транспортируемой птицей, яйцом и продуктами [2, 16]. Ньюкаслская болезнь признана зоонозным заболеванием и вызывает переходящие конъюнктивиты у людей, часто контактирующих с ви-

русом: персонала лабораторий, вакцинальных бригад, убойных цехов.

Эпизоотология. Заболевание зарегистрировано на всех континентах и относится к особо опасным инфекциям. В большинстве стран Азии, Африки, а также Южной, Центральной и частично Северной Америки вирулентные штаммы ВБН являются эндемичными. США, Канада и Скандинавские страны имеют статус свободных зон, достигнутый за счёт запрета импорта птицы, строгих карантинных мер и депопуляции инфицированного поголовья [16].

Патогенез. При попадании в организм вирус размножается в клетках эндотелия, вызывая разрушение стенок кровеносных сосудов с развитием воспалительно-некротических процессов. Через 24–36 ч вирус локализуется в паренхиматозных органах, костном и головном мозге, мышцах, респираторном, репродуктивном и кишечном трактах, вызывая, наряду с нарушением гемодинамики, тяжёлые некрозодистрофические изменения [19].

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 5–15 сут. Клинические проявления варьируют от высокой заболеваемости и смертности до асимптоматической инфекции. На основании клинических признаков предложена следующая классификация форм болезни [5]:

- форма Дойла — велогенная висцеротропная ньюкаслская болезнь (ВВНБ) — характеризуется острым течением, высокой смертностью, присутствием геморрагических поражений ЖКТ [12];
- форма Бича — ВННБ — характеризуется острым течением с летальным исходом, с респираторными и неврологическими симптомами [4];
- форма Бодетта — менее патогенная, чем ВННБ, обусловлена циркуляцией мезогенных штаммов вируса, летальность проявляется на молодом поголовье, у взрослой птицы наблюдаются поражения респираторной и герминативной систем [7];
- форма Хитчнера — представлена слабыми респираторными инфекциями, вызываемыми лентогенными штаммами [15];
- бессимптомная форма — протекает без клинических признаков или с лёгкими кишечными расстройствами, заболевание часто устанавливают только на основе серологических или вирусологических исследований [17].

Патологические изменения зависят от степени вирулентности ВБН. Заметные поражения выражены лишь при ВВНБ и проявляются в виде геморрагий в ЖКТ, сопровождающихся кровотечениями в результате некрозов стенок или лимфоидных узлов, могут наблюдаться некрозы и отёки селезёнки и тимуса. Репродуктивные органы дегенерированы, бледны, с кровоизлияниями, часто наблюдается разлитие желтка в брюшной полости. Респираторные изменения в виде петехий слизистых и серозных оболочек, застойных явлений в трахее и аэросаккулитов характерны для мезогенных штаммов, но присутствуют не всегда и могут быть следствием осложнений при проявлении секундарных инфекций [1, 5]. В ЦНС значительных изменений не регистрируют при любом патотипе вируса [17].

Диагностика. Разнообразие клинических проявлений не даёт основания для постановки точного диагноза. Болезнь Ньюкасла подтверждается выделением вируса, идентифицируемого в РТГА со специфическими сыворотками, а также серологическими исследованиями (РТГА, ИФА). При остром течении заболевания необходимо исключить высокопатогенные формы гриппа А птиц. Вирулентность изолятов определяют *in vivo*, устанавливая среднее время гибели эмбрионов (MDT/MLD) на 10-суточных РКЭ, ICPI — на односуточных цыплятах и IVPI — на 6-недельных цыплятах. Для идентификации РНК используют ОТ-ПЦР, амплифицируя участок генома в сайте нарезания F0 (прекурсор белка слияния F) длиной 238 н.о.

Референс-лаборатории проводят классификацию изолятов с использованием панели МАТ [3, 20], олигонуклеотидного фингерпринтинга [18] или методом секвенирования генов F и HN с последующим филогенетическим анализом [6, 9].

Контроль и профилактика. Разработана система международного контроля болезни

Ньюкасла [7], принятая странами ЕС [10], предусматривающая порядок выявления и профилактики заболевания.

Для профилактики в основном используют живые вакцины на основе лентогенных (ЛаСота, Бор-74 ВГНКИ, BI, F), реже мезогенных (H, ГАМ-61, Комаров, Roakin) штаммов. Прививают цыплят с 7–14-х суток жизни в основном перорально (выпаивание), интраокулярно, интраназально, крупнодисперсным спреем, иногда аэрозольно. Схема вакцинации должна учитывать особенности эпизоотической ситуации каждого хозяйства и может включать до 3–5 обработок птицы. Племенных птиц старшего возраста и несушек перед началом яйцекладки вакцинируют инактивированными препаратами, которые обеспечивают как защиту поголовья, так и получаемого от него потомства. Напряжённость иммунитета должна строго контролироваться в серологических реакциях (РТГА, ИФА), снижение защитных титров антител служит основанием проведения ревакцинаций [1, 11, 12, 14].

Литература

1. *Alexander D.J., Allan W.H.* Newcastle disease virus pathotypes // Avian Pathol. — 1974. — V. 3. — P. 269–278.
2. *Alexander D.J.* Newcastle disease // State Vet. J. — 1995. — V. 5. — № 3. — P. 21–24.
3. *Alexander D.J., Manvell R.J., Kemp P.A. et al.* Use of monoclonal antibodies in the characterization of avian paramixovirus type 1 (Newcastle disease virus) isolates submitted to an international reference laboratory // Avian Pathol. — 1987. — V. 16. — P. 553–565.
4. *Beach J.R.* Avian pneumoencephalitis // In: Proc. Annu. Meet. US Livestock Sanit. Assoc. — 1942. — V. 46. — P. 203–223.
5. *Beard C.W., Hanson R.P.* Newcastle disease // In: Diseases of poultry / Ed.: M.S. Hofstad. — 8th ed. — Ames: Iowa State University Press, 1984. — P. 452–470.
6. *Beaudette F.R.* Newcastle disease in New Jersey // In: Proc. Ann. Meet. US Livestock Sanit. Assoc. — 1946. — V. 49. — P. 49–58.
7. *Bennejean G.* Newcastle disease — control policies // In: Newcastle disease / Ed. D.J. Alexander. — Boston: Academic Publishers, 1988. — P. 303–317.
8. *Bogoyavlenskiy A., Berezin V., Prilipov A. et al.* Characterization of pigeon paramyxoviruses (Newcastle disease virus) isolated in Kazakhstan in 2005 // Virol. Sin. — 2012. — V. 27. — № 2. — P. 93–99.
9. *Choi K.S., Lee E.K., Jeon W.J. et al.* Molecular epidemiologic investigation of lentogenic Newcastle disease virus from domestic birds at live bird markets in Korea // Avian Dis. — 2012. — V. 56. — № 1. — P. 218–223.
10. *Council* of the European Communities 1992. Council Directive 92/66/EEC of 14 July 1992 introducing Community measures for the control of Newcastle disease // Off. J. Europ. Commun. L260. — P. 1–20.
11. *Cross J.M.* Newcastle disease — vaccine production // In: Newcastle disease / Ed. D.J. Alexander. — Boston: Academic Publishers, 1988. — P. 333–346.
12. *Doyle T.M.* A hitherto unrecorded disease of fowls due to a filter-passing virus // J. Comp. Pathol. Therap. — 1927. — V. 40. — P. 144–169.
13. *Goldhaft T.M.* Historical note on the origin of the La Sota strain of Newcastle disease virus // Avian Dis. — 1980. — V. 24. — P. 297–301.
14. *Gough R.E., Allan W.H., Nedelciu D.* Immune response to monovalent and bivalent Newcastle disease and infectious bronchitis inactivated vaccines // Avian Pathol. — 1977. — V. 6. — P. 131–142.
15. *Hitchner S.B., Johnson E.P.* A virus of low virulence for immunizing fowls against Newcastle disease (avian pneumoencephalitis) // Vet. Med. — 1948. — V. 43. — P. 525–530.
16. *Lancaster J.E.* Newcastle disease — a review of the geographical incidence and epizootology // World Poultry Sci. J. — 1977. — V. 33. — P. 155–165.
17. *McFerran J.B., McCracken R.M.* Newcastle disease // In: Newcastle Disease. — Boston: Kluwer Acad. Publ., 1988. — P. 161–183
18. *McMillan B.C., Hanson R.P.* Differentiation of exotic strains of Newcastle disease virus by oligonucleotide fingerprinting // Avian Dis. — 1982. — V. 26. — P. 332–339.
19. *Peoples M.E.* Newcastle Disease virus replication // Newcastle Disease. — Boston: Kluwer Acad. Publ., 1988. — P. 45–78.
20. *Russell P.H., Samson A.C.R., Alexander D.J.* Newcastle Disease virus variation // Appl. Virol. Res. — V. II. — New York: Plenum, 1990. — P. 177–195.

2.4.2.8. Инфекционный энцефаломиелит птиц (см. пар. 1.2.2.3.4) (*Плотников В.А., Гребенникова Т.В., Алипер Т.И.*)

Этиология. Инфекционный энцефаломиелит птиц (ИЭП) — широко распространённое вирусное заболевание, поражающее японских перепелов, индеек, кур и фазанов. Заболевание

характеризуется атаксией и тремором головы, шеи и конечностей. При экспериментальном заражении к данному заболеванию восприимчивы утки, голуби и цесарки [11]. Изоляты пикорнавируса могут культивироваться на куриных СПФ-эмбрионах [8]. Передача вируса происходит вертикальным путём в течение 1 нед. от яиц, снесённых заражёнными курами, и в дальнейшем распространяется горизонтально от несушек или племенной птицы к восприимчивому потомству [4].

Вирус ИЭП впервые выделил и описал в 1934 г. Джонс (США). Вирус отнесён к сем. *Picornaviridae* роду *Tremovirus*. При температуре –20 °С вирус сохраняется до 428 сут, в лиофильно высушенном состоянии хранится годами. В высушенном состоянии вирус сохраняет инфекционные свойства в течение 68 дней при 4–6 °С. Вирус в течение 10 мин инактивируется 20% гашёной известью, 5% хлорной известью, 5% раствором фенола, нагреванием при температуре 65 °С. Вирус устойчив к хлороформу, кислоте, трипсину, пепсину.

Клиническая картина. Клинические признаки в основном проявляются на 7–10-е сутки после заражения, в некоторых случаях они могут возникнуть в течение нескольких недель. У больных птиц наблюдаются неустойчивость, сидение на коленях, парез и даже полная неспособность двигаться. В основном поражается примерно 5% птичьего стада, хотя заболеваемость и смертность могут быть выше. Взрослые птицы болеют бессимптомно, кроме временного снижения яйценоскости. Болезнь у индеек протекает чаще мягче, чем у кур [11].

Наблюдаются небольшие поражения нервной системы. К патологоанатомическому поражению, свидетельствующему об энцефаломиелите, относятся серые очаги — лимфоцитное накопление, обнаруживаемые в мышцах второго желудка. Проявляется затенённость хрусталика в течение нескольких недель после инфицирования. Микроскопические изменения в ЦНС отмечаются в дегенерации нейронов («призрачные» клетки) мозга, особенно в мозговом стволе и передних роговых клетках спинального узла [6]. Также могут наблюдаться глиоз и образование скоплений лейкоцитов вокруг кровеносного сосуда. Висцеральные микроскопические изменения проявляются в лимфоидных фолликулах в мышечной ткани второго желудка, преджелудка, миокарда, поджелудочной железы [2].

Диагноз. Энцефаломиелит необходимо дифференцировать от энцефаломаляции (дефицит витамина Е), рахита, дефицита витамина B_1 или B_2, болезни Ньюкасла, восточного энцефалита, болезни Марека и энцефалитов, вызванных бактериями, грибами (аспергиллез) или микоплазмами. Диагноз строится на истории, клинических признаках и гистологических исследованиях мозга, спинальных узлов, кровеносных сосудов, второго желудка, хрусталика и поджелудочной железы. Для подтверждения диагноза выделяют вирус при помощи эмбрионов, полученных от кур, свободных от АТ энцефаломиелита [1]. Серологическое тестирование проводят с помощью ИФА и РН [6, 7, 10]. Разработаны и используются тест-системы на основе ОТ-ПЦР [13]. Микроскопические поражения редки и могут быть не найдены у инфицированных взрослых особей.

Лечение и профилактика. Применяют вакцинацию племенных несушек в возрасте 10–15 нед. коммерческой живой вакциной, чтобы предотвратить вертикальную передачу вируса потомству и передать им материнские АТ против болезни [3]. Также советуется вакцинировать кур-несушек, чтобы защитить от временного снижения яйценоскости. Поражённые куры и цыплята обычно выбраковываются вследствие малого количества выздоровления [12]. Широко используется программа комбинации вакцины против оспы птиц с энцефаломиелитом. Болезнь не поражает людей или других млекопитающих.

Литература

1. *Berger R.G.* An in vitro assay for quantifying the virus of avian encephalomyelitis // Avian Dis. — 1982. — V. 26. — P. 534–541.
2. *Cheville N.F.* The influence of thymic and bursal lymphoid systems in the pathogenesis of avian encephalomyelitis // Amer. J. Pathol. — 1970. — V. 58. — P. 105–125.
3. *Folkers C., Jaspers D., Stumpel M.E.M. et al.* Vaccination against avian encephalomyelitis with special

reference to the spray method // Dev. Biol. Stand. — 1976. — V. 33. — P. 364–369.
4. *Garett J.K., Davis R.B., Ragland W.L.* Correlation of serum antibody liter for avian encephalomyelitis virus (AEV) in hens with the resistance of progeny embryos to AEV // Avian Dis. — 1985. — V. 29. — P. 878–880.
5. *Jones E.E.* Epidemic tremor, an encephalomyelitis affecting yong chickens // J. Exp. Med. — 1934. — V. 59. — P. 781–798.
6. *Lucas A.M.* Lymphoid tissue and its relationship to so-called normal lymphoid foci and to lymphomatosis. VI. A study of lymphoid areas in the pancreas of doves and chickens // Poult. Sci. — 1951. — V. 30. — P. 116–124.
7. *Malkinson M., Weisman Y., Stavinsci A. et al.* Application of ELISA to study avian encephalomyelitis in a flock of turkeys // Vet. Rec. — 1986. — V. 119. — P. 503–504.
8. *Mancini L.O., Yates V.J.* Cultivation of avian encephalomyelitis virus in vitro. I. In chick embryo neuroglial cell culture // Avian Dis. — 1968. — V. 12. — P. 278–284.
9. *Neumann E.J, Hall W.F, Marks D.* Effects of blood sample mishandling on ELISA results for infectious bronchitis virus, avian encephalomyelitis virus and chicken anaemia virus // Vet. J. — 2012. — V. 192. — № 3. — P. 378–381.
10. *Sato G., Kamada M., Miyamae T. et al.* Propagation of non-egg-adapted avian encephalomyelitis virus in chick embryo brain cell culture // Avian Dis. — 1971. — V. 15. — P. 326–333.
11. *Shafren D.R., Tannok G.A.* Pathogenesis of avian encephalomyelitis viruses // J. Gen. Virol. — 1991. — V. 72. — P. 2713–2719.
12. *Westbury H.A., Sinkovic B.* The pathogenesis of infectious avian encephalomyelitis. I. The effect of the age of the chicken and the route of administration of the virus // Aust. Vet. J. — 1978. — V. 54. — P. 68–71.
13. *Xie Z., Khan M.I., Girshick T.* Reverse transcriptase-polymerase chain reaction to detect avian encephalomyelitis virus // Avian Dis. — 2005. — V. 49. — № 2. — P. 227–230.

2.4.2.9. Реовирусная инфекция (реовирусный теносиновит, вирусный артерит) (см. пар. 1.2.2.5.12)

(*Гребенникова Т.В., Норкина С.Н., Алипер Т.И.*)

Этиология и передача. Реовирусный теносиновит (РВТ) вызывают реовирусы рода *Rotavirus* сем. *Reoviridae*.

Реовирусы птиц устойчивы к воздействию внешней среды и различных физико-химических факторов. Многократное замораживание и оттаивание отрицательно влияют на его биологическую активность. Инфекционная активность вирусосодержащего желточного материала не снижается при 22 °С в течение 51 нед., при –20 °С — 4 года. Из неоплодотворённых яиц вирус выделяется на 61-е сутки после заражения несушек. Реовирусы устойчивы к действию УФ-облучения, эфира, переносят широкий спектр pH, но чувствительны к хлороформу. Инактивация возбудителя наступает при воздействии этанола в концентрации 70% и 0,5% раствора органического йода.

Реовирусы локализуются в основном в сухожилиях и суставах, но могут быть выделены из других органов и тканей. Реовирусы широко распространены в промышленном птицеводстве и служат причиной множества синдромов, таких как артриты, тендовагиниты, теносиновиты, миокардиты, гидроперикардиты, некроз головки бедренной кости, мальабсорбции, расстройства всасывания в кишечнике и др., а также часто обнаруживаются в ЖКТ и верхних дыхательных путях клинически здоровых птиц [14, 17].

Вирус распространяется аэрогенно, переносится с пометом, отходами инкубации, контаминированным инвентарем и персоналом и обладает высокой устойчивостью к химическим и физическим факторам. Для реовируса характерна вертикальная трансовариальная передача; отмечены случаи контаминации реовирусом вакцин на основе культур клеток птичьего происхождения [13].

Идентифицировано несколько серотипов реовируса, отличающихся по степени патогенности. Однако на основании значительной перекрёстной нейтрализации между изолятами было сделано предположение о том, что они являются антигенными подтипами [12, 18].

Эпизоотология. РВТ зарегистрирован во всех странах мира. Куры и индейки признаны естественными хозяевами вируса. Реовирус обладает высокой контагиозностью, особенно для цыплят первых дней жизни, и длительно цир-

кулирует среди птиц неблагополучного хозяйства. Заболевание протекает в виде энзоотических вспышек, особенно среди вновь завозимого поголовья. Источник инфекции — больные птицы и реконвалесценты, которые остаются вирусоносителями очень длительный период времени. Заражение осуществляется в основном алиментарно и у последующих генераций трансовариально. Восприимчивость птиц сильно варьирует в зависимости от возраста, условий содержания и степени вирулентности возбудителя. Более раннее заражение приводит к более длительному персистированию вируса в организме [7, 14].

Патогенез изучен недостаточно. При экспериментальном заражении цыплят длительность инкубационного периода колебалась в пределах 1–11 сут в зависимости от способа введения вируса, наиболее чувствительным методом считается инокуляция в подушечки лап [9]. При заражении оральным способом (естественный способ заражения) репликацию вируса регистрировали в первые 2–12 ч в эпителиальных тканях кишечника и фабрициевой сумке. Через 24–48 ч происходило обширное распространение вируса, через 4 сут вирус был обнаружен во всех органах и тканях [10]. Вируснейтрализующие АТ регистрировали через 7–10 сут. после заражения, однако было показано, что птица может инфицироваться и при высоких уровнях АТ [8].

Клиническая картина. Заболеваемость птиц может достигать значения 5–50%, а летальность не превышает 2–10%. Ведущими признаками являются поражения опорно-двигательного аппарата: односторонний или двусторонний отёк суставов ног, хромота, разрывы сухожилий, икроножных мышц и кровеносных сосудов [16]. У несушек наблюдают снижение яйценоскости и оплодотворяемости (на 15–20%), появление деформированных яиц.

Патологические изменения. На вскрытии выявляют артриты с накоплением серозно-гнойного экссудата, синовиальные оболочки уплотнены, геморрагичны. В суставных хрящах дистальной части большеберцовой кости развиваются эрозии, кровоизлияния, на поздних сроках наблюдают уплотнение и кальцификацию сухожилий мышц, синовиальных влагалищ. Выявляют спленомегалию, гепатиты и миокардиты с некротическими фокусами, желточные перитониты. Недавно в Китае были выделены штаммы этого вируса из печени и селезёнки умерших молодых уток с характерными симптомами геморрагического-некротического гепатита [2].

Диагностика основана на анализе клинических и патологоанатомических признаков. Диагноз подтверждают вирусовыделением с использованием РКЭ (при заражении в желточный мешок или на хорион-аллантоисную мембрану) и культур клеток фибробластов, почек, печени и лёгких РКЭ с последующей идентификацией в РДПА, РН или МФА [17]. Серологические исследования проводят с применением ИФА и РН [15, 16]. Для выявления генома вируса разработаны методы молекулярной диагностики на основе ОТ-ПЦР и ОТ-ПЦР-РВ, в том числе множественной ПЦР [1, 6].

Контроль и профилактика. Для профилактики применяют живые и инактивированные вакцины. В основном иммунизируют родителей для создания достаточного уровня пассивного иммунитета у потомства и снижения трансовариальной передачи вируса [3, 14]. «Живые» вакцины способствуют формированию клеточно-опосредованного иммунитета и защищают цыплят от заражения патогенными штаммами [4].

Литература

1. *Caterina K.M., Frasca S. Jr., Girshick T. et al.* Development of a multiplex PCR for detection of avian adenovirus, avian reovirus, infectious bursal disease virus, and chicken anemia virus // Mol. Cell Probes. — 2004. — V. 18. — № 5. — P. 293–298.
2. *Chen S.Y., Chen S.L., Lin F.Q. et al.* The isolation and identification of novel duck reovirus // Bing Du Xue Bao. — 2012. — V. 28. — № 3. — P. 224–230.
3. *Dobson K.N., Glisson J.R.* Economic impact of a documented case of reovirus infection in broiler breeders // Avian Dis. — 1992. — V. 36. — P. 788–791.
4. *Giambrone J.J., Hathcock T.L., Lockaby S.B.* Effect of a live reovirus vaccine on reproductive performans of broiler breeder hens and development of viral

tenosynovitis in progeny // Avian Dis. — 1991. — V. 35. — P. 380–383.
5. *Glass S.E., Naqi S.A., Hall C.F. et al.* Isolation and characterization of a virus associated with arthritis of chickens // Avian Dis. — 1973. — V. 17. — P. 415–424.
6. *Guo K., Dormitorio T.V., Ou S.C. et al.* Development of TaqMan real-time RT-PCR for detection of avian reoviruses // J. Virol. Methods. — 2011. — V. 17. — № 1. — P. 75–79.
7. *Jones R.C., Georgiou K.* Reovirus-induced tenosynovitis in chickens. The influence of age at infection // Avian Pathol. — 1984. — V. 13. — P. 441–457.
8. *Jones R.C., Nwajei B.N.C.* Reovirus-induced tenosynovitis: persistence of homologous challenge virus in broiler chicks after vaccination of parents // Res. Vet. Sci. — 1985. — V. 39. — P. 39–41.
9. *Kerr K.M., Olson N.O.* Pathology of chickens experimentally inoculated or contact-infected with an arthritis producing virus // Avian Dis. — 1969. — V. 13. — P. 729–745.
10. *Menendez N.A., Calnek B.W., Coven B.S.* Localization of avian reovirus (FDO isolate) in tissues of mature chickens // Avian Dis. — 1975. — V. 19. — P. 112–117.
11. *Rau W.E., Van der Heide L., Kalbas M. et al.* Onset of progeny immunity against viral arthritis/tenosynovitis after experimental vaccination of parent breeder chickens and cross immunity against six reovirus isolates // Avian Dis. — 1980. — V. 24. — P. 648–657.
12. *Robertson M.D., Wilcox G.E.* Serological characteristics of avian reoviruses of Australian origin // Avian Pathol. — 1984. — V. 13. — P. 585–594.
13. *Shapoury M.R.S., Reddy S.K., Silim A.* Interaction of avian reovirus with chicken lymphoblastoid cell lines // Avian Pathol. — 1994. — V. 23. — P. 287–296.
14. *Simmons D.G., Colwell W.M., Muse K.E. et al.* Isolation and characterization of an enteric reovirus causing high mortality in turkey poults // Avian Dis. — 1972. — V. 16. — P. 1094–1102.
15. *Slaght S.S., Yang T.J., Van der Heide L. et al.* An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for detecting chicken anti-reovirus antibody at high sensitivity // Avian Dis. — 1978. — V. 22. — P. 802–805.
16. *Thayer S.G., Villegas P., Fletcher O.J.* Comparison of two commercial enzyme-linked immunosorbent assays and conventional methods for avian serology // Avian Dis. — 1987. — V. 31. — P. 120–124.
17. *Van der Heide L.* Viral arthritis/tenosynovitis: A review // Avian Pathol. — 1977. — V. 6. — P. 271–284.
18. *Wood G.W., Nicholas R.A.J., Herbert C.N. et al.* Serological comparison of avian reoviruses // J. Comp. Pathol. — 1980. — V. 90. — P. 29–38.

2.4.2.10. Синдром снижения яйценоскости (ССЯ-76, аденовирусная инфекция) (см. пар. 1.2.1.3.1) (*Норкина С.Н., Гребенникова Т.В., Алипер Т.И.*)

Этиология и передача. Возбудитель — вирус рода *Aviadenovirus* сем. *Adenoviridae*, широко распространённый среди домашних и диких водоплавающих и околоводных птиц и не являющийся для них патогенным [2, 4]. Впервые был выделен от кур в 1976 г. в Голландии [14]. Этот аденовирус обладает в отличие от известных серотипов птичьих аденовирусов способностью агглютинировать эритроциты кур, уток, гусей, индеек, а мексиканский вирус EDS-76 (штамм HO-1) — эритроциты человека, павлинов и голубей. При репродукции в культуре клеток вирус вызывает ЦПД и образует внутриядерные включения, характерные для вирусов птиц.

Возбудитель ССЯ-76 сравнительно устойчив к эфиру, хлороформу, действию температурных факторов. При нагревании вируса до 56 °С в течение 30 мин инфекционная активность снижается не более чем на 50%. Нагревание до 70% вызывает потерю инфекционной и гемагглютинирующей активности через 10 мин. В замороженном состоянии при –25 °С вирус сохраняет жизнеспособность более 3 лет. Вирус относительно стабилен при pH 6–8.

Вирус ССЯ отнесен к аденовирусам по морфологии, химическому составу и характеру репликации, однако у него не выявляется группоспецифический антиген, характерный для известных 12 серотипов аденовирусов птиц. Передача осуществляется горизонтально с контаминированными яйцом, медицинским инструментом, инвентарём, персоналом и вертикально — трансовариально [9]. Первичное появление и адаптацию вируса на птицах семейства куриных связывают с применением вакцины против болезни Марека, полученной с использованием культуры фибробластов утиных эмбрионов, инфицированных вирусом ССЯ [2]. Известен один серотип вируса ССЯ, в пределах которого идентифицировано 3 генотипа [14].

Эпизоотология. Естественными хозяевами являются водоплавающие. Заболевание с развитием классических симптомов наблюдали у японских перепелов [6]. У куриных описано три формы болезни: классический, эндемический и спорадический ССЯ.

Первая форма — классический ССЯ — появилась в 1976 г. в результате инфицирования племенных стад контаминированной вакциной против болезни Марека. Основной способ передачи — трансовариальный. Вирус персистирует в организме цыплят латентно до половозрелого возраста, с началом яйцекладки и до достижения 50% уровня яйценоскости вирус начинает реплицироваться, появляются антигемагглютинирующие АТ, начинается активное вирусовыделение, приводящее к возникновению стационарных очагов инфекции [3, 9].

Вторая форма — эндемический ССЯ — скорее всего, является следствием развития классической формы и закрепления её в отдельных областях с развитым яичным производством. Вирус распространяется горизонтально с инфицированным яйцом, контаминированными инвентарем для сбора яйца и транспортом в пунктах упаковки и племенных инкубаториях [7].

Третья форма — спорадический ССЯ, возникающий при контакте домашних птиц с дикими водоплавающими носителями. Основной способ передачи — латеральный, с питьевой водой. В некоторых местностях эта форма заболевания является стационарной [2, 4].

Патогенез. При пероральном инфицировании взрослых птиц ограниченная репликация наблюдалась в слизистой оболочке носовой полости [13]. Затем развивалась виремия, и через 72–96 ч вирус обнаруживали в лимфоидных тканях организма. Через 7–8 сут генерализованную репликацию вируса выявляли в тканях яйцевода и капсулах скорлуповых желёз, в течение следующих 8–14 сут вирус обнаруживали в снесённом яйце. У цыплят, выведенных из такого яйца, выявляют антигемагглютинины и вирус, который остаётся латентным до их половозрелости и начала периода яйцекладки, когда происходит его реактивация и репликация в тканях яйцевода. После этого цикл повторяется [13]. В отличие от обычных аденовирусов птиц вирус ССЯ не размножается в слизистой оболочке кишечного тракта [13].

Клиническая картина. Заражённая птица выглядит клинически здоровой. Первым признаком ССЯ является обесцвечивание пигмента скорлупы яиц. Затем появляются яйца с тонкой или мягкой скорлупой, имеющие шероховатости и грубые наросты, неравномерно распределённые по поверхности. Следующий этап — откладывание яиц без скорлупы («литьё яйца»). При этом снижается яйценоскость стада, снижение может быть довольно резким и достигать значения 60%. Вспышки заболевания длятся 2–3 мес. [8]. Если до начала яйцекладки у птицы в результате репликации латентного вируса появляются АТ, на фоне снижения яйценоскости наблюдается задержка начала яйцекладки [13]. Отмечено, что породы кур, несущие яйца с тёмной скорлупой, а также мясные породы переносят заболевание в более тяжёлой форме [13].

Патологические изменения локализуются в основном в органах репродуктивной системы. Яичники атрофированы, яйцеводы отечны, особенно в скорлуповом отделе, скорлуповые железы дегенерированы. В просвете яйцеводов накапливается вирусосодержащий экссудат, который, выделяясь с яйцом, служит источником контаминации [13]. Иногда наблюдают спленомегалию.

Диагностика. ССЯ устанавливают на основании снижения продуктивности и появления деформированных и бесскорлуповых яиц на фоне клинического здоровья птицы [22]. Диагноз подтверждают выделением вируса в утиных эмбрионах, первичных культурах клеток утиного происхождения, идентификацию вируса осуществляют рутинными методами или с помощью ПЦР [12]. Также аденовирусы часто являются контаминантами вакцин, контроль наличия или отсутствия аденовирусов в вакцинах также осуществляется методом ПЦР [10]. Серологические исследования проводят в РТГА или в ИФА [1]. Вирусные изоляты, как известные, так и новые, характеризуют методом ПЦР и последующим секвенированием [11].

Заболевание необходимо дифференцировать от ИБК и болезни Ньюкасла.

Контроль и профилактика. Лечения ССЯ не существует. Выявление и элиминация инфицированных птиц приводит к положительным результатам [9]. Для профилактики заболевания перед началом периода яйцекладки применяют масляно-адъювантные инактивированные вакцины, моно- или поливалентные в комбинации с другими вирусами птиц (ИБК, НБ, ИББ и др.). Вакцинация позволяет защитить птиц от клинических проявлений и значительно снизить вирусовыделение. Титры поствакцинальных антител достигают значения 12–14 $\log_2$. Длительность иммунитета составляет не менее 1 года [3, 5, 16]. В настоящее время в странах с развитым птицеводством вакцинация против ССЯ включена в плановый календарь прививок.

Литература

1. *Adair B.M., Todd D., McFerran J.B. et al.* Comparative serological studies with egg drop syndrome virus // Avian Pathol. — 1986. — V. 15. — P. 677–685.
2. *Baxendale W.* Egg drop syndrome 76 // Vet. Rec. — 1978. — V. 102. — P. 285–286.
3. *Baxendale W., Lutticken D., Hein R. et al.* The result of field trials conducted with an inactivated vaccine against egg drop syndrome 76 (EDS 76) // Avian Pathol. — 1980. — V. 9. — P. 77–91.
4. *Calnek B.W.* Hemagglutination-inhibition antibodies against an adenovirus (virus-127) in White Pekin ducks in the United States // Avian Dis. — 1978. — V. 22. — P. 798–801.
5. *Christensen N.H.* Trial of an inactivated vaccine against egg drop syndrome 76 in New Zealand // N. Z. Vet. J. — 1998. — V. 46. — № 6. — P. 237–238.
6. *Das B.B., Pradhan H.K.* Outbreaks of egg drop syndrome due to EDS-76 virus in quail (Coturnix coturnix japonica) // Vet. Rec. — 1992. — V. 131. — P. 264–265.
7. *Kumar R., Mohanty G.C., Venna K.C. et al.* Epizootiological studies on egg drop syndrome in poultry // Indian J Anim Sci. — 1992. — V. 62. — P. 497–501.
8. *McCracken P.M., McFerran J.B.* Experimental reproduction of the egg drop syndrome 1976 with a hemagglutinating adenovirus // Avian Pathol. — 1978. — V. 7. — P. 483–490.
9. *McFerran J.B., McCracken R.M., McKillop E.R. et al.* Studies on a depressed egg production syndrome in Northern Ireland // Avian Pathol. — 1978. — V. 7. — P. 35–47.
10. *Ottiger H.P.* Development, standardization and assessment of PCR systems for purity testing of avian viral vaccines // Biologicals. — 2010. — V. 38. — № 3. — P. 381–388.
11. *Papp T., Fledelius B., Schmidt V. et al.* PCR-sequence characterization of new adenoviruses found in reptiles and the first successful isolation of a lizard adenovirus // Vet. Microbiol. — 2009. — V. 134. — № 3–4. — P. 233–240.
12. *Raj G.D., Thiagarajan V., Nachimuthu K.* Detection of antibodies to egg drop syndrome virus in chicken serum using a field-based immunofiltration (flow-through) test // Avian Dis. — 2007. — V. 51. — № 3. — P. 788–790.
13. *Smyth J.A., Flatten M.A., McFerran J.B.* A study of the pathogenesis of egg drop syndrome in laying hens // Avian Pathol. — 1988. — V. 17. — P. 653–666.
14. *Todd D., McNulty M.S., Smyth J.A.* Differentiation of egg drop syndrome virus isolates by restriction endonuclease analysis of virus DNA // Avian Pathol. — 1988. — V. 17. — P. 909–919.
15. *Van Eck J.H.H., Davelaar F.G., Van den Heuvel-Plesman T.A.M. et al.* Dropped egg production, soft-shelled and shell-less eggs associated with appearance of precipitins to adenovirus in flocks of laying fowl // Avian Pathol. — 1976. — V. 5. — P. 261–272.
16. *Zhu G.Q., Wang Y.K.* Study on egg drop syndrome 1976 (EDS-76) and its control // J Jiangsu Agric Coil. — 1994. — V. 15. — P. 5–13.

2.4.2.11. Грипп диких птиц (см. пар. 1.2.2.5.9) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Алипер Т.И.*)

Биологическая система «вирус гриппа А—птицы» относится к числу наиболее древних моделей в биосфере хорошо сбалансированных взаимоотношений возбудителей со своими основными хозяевами. Все вирусы гриппа А имеют единый защищённый генофонд [5].

Об этом более подробно описано в пар. 1.1.3, здесь же остаётся напомнить, что возбудители гриппа рода *Influenza A virus* сем. *Orthomyxoviridae* являются типичным примером зооноза с природной очаговостью, а за счёт циркуляции среди людей эпидемических штаммов гриппа его можно расценивать как зооантропоноз [5, 7].

Вирусы гриппа обладают огромной экологической пластичностью за счёт высоких темпов эволюции, используя преимущества сегментированного генома, обеспечивающего процесс рекомбинации. Для основного природного резервуара вирусов диких птиц это взаимоотношение в основном существенно не

отражается на состоянии популяций хозяев. Но при их выплеске в огромные, чаще всего неадаптированные популяции сельскохозяйственных птиц возникают тяжёлые эпизоотии с колоссальным экономическим ущербом [37, 38]. Прежде всего это относится к вирусу H5, а также H7 и H9, но нельзя забывать и об остальных вирусах H{1..16}, изолированных, в том числе и в различных экосистемах России, от уток, чаек, крачек, поганок, лысух, куликов и других видов птиц в основном водного и околоводного комплексов [1–12, 14–38, 48]. Помимо птиц вирусы гриппа порой проникают в популяции других позвоночных: в природных биоценозах — в китов, тюленей, лисиц, куньих, циветт-обезьян, грызунов, а в антропогенных биоценозах — в популяции лошадей, свиней, верблюдов, КРС, МРС, собак, кошек.

Основным резервуаром вирусов гриппа А в природе являются представители отр. *Anseriformes*, в частности семейства утиных (*Anatidae*). Дикие утки переносят инфекцию в форме клинически не выраженного энтерита, выделяя вирус в водную среду, где он может месяцами сохранять жизнеспособность. Наибольшее значение имеют представители подсем. *Anatinae* — кряква [5–7, 12, 21, 39, 47], чёрная кряква [9], меньше — чирки [12, 14, 15, 18, 31–33, 38] (свистунок, трескунок, клоктун), шилохвость, широконоска [7, 9]; *Aythynae* — нырки (красноголовые, хохлатые). Ряд представителей водно-околоводного экологического комплекса — чайки, крачки, лебеди, поганки, лысухи — за счёт особенностей питания также активно вовлекаются в циркуляцию вирусов гриппа А.

В природе вирусы гриппа изолированы от более 100 видов птиц (12 отр. 25 сем. более 50 родов [33, 34, 38]), в том числе от 30 видов уток (*Anseriformes*, *Anatidae*, *Anatinae*), 4 видов красных уток (*Tadorihae*), 7 видов гусей и лебедей (*Anserinae*), 9 видов куликов (*Charadriiformes*, *Scolopacidae*), 13 видов чаек и крачек (*Charadriiformes*, *Laridae*), 4 видов аистообразных (*Ciconiiformes*), 2 видов голубей (*Columbiformes*), 2 видов куриных (*Galliformes*), 2 видов гагар (*Gaviiformes*), 2 видов лысух (*Gruiformes*), 20 видов воробьинообразных (*Passeriformes*), 1 вида бакланов (*Pelicaniformes*), 1 вида дятлов (*Piciformes*), 2 видов поганок (*Podicipidiformes*), 1 вида буревестников (*Procellariiformes*) (табл. 2.4.18). Вместе с тем эти данные нельзя считать исчерпывающими. Они лишь дают представление о широких экологических связях вирусов гриппа А с птицами в разных экосистемах [36]. Об этом же свидетельствуют результаты нашего мониторинга циркуляции вирусов гриппа А среди птиц в европейской части России, в Сибири и на Дальнем Востоке (см. табл. 2.4.18) [4–11, 31, 32].

Начиная с 1970 г. под руководством Центра экологии вирусов на базе НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского в бывшем СССР проводился мониторинг циркуляции вирусов гриппа в ключевых точках Северной Евразии на территории России и сопредельных стран. Основные результаты, которые также не являются исчерпывающими, приведены в табл. 2.4.19.

В Северной Евразии от птиц изолировали все эпидемические вирусы H1N1, H2N2, H3N2 [1, 2, 3, 33].

Вирусы H1N{3, 6} выделены от крачек в Туркмении [5, 6], Бурятии, Казахстане, а в Монголии — от уток, крачек, лысух, полевых воробьёв, ворон [5, 33, 34].

Вирусы H2N{2, 3} изолированы от уток на Дальнем Востоке [5, 33, 34].

Вирусы H3N{1, 2, 4, 6, 8} выделены в России: от кайр, чаек, уток, цапель, буревестников — на Дальнем Востоке; от уток — в Бурятии; от трясогузок, горлиц, воробьёв — на Украине; от ворон и галок — в Среднем Поволжье; от чаек и крачек — в Туркменистане и Нижнем Поволжье; от чаек и гагар — на севере Архангельской обл.; от уток — в Якутии и Бурятии [5, 7, 33, 34].

Вирусы H4N{1..4, 6, 8, 9} изолированы от Нижнего Поволжья до Центрального Казахстана, Бурятии и Якутии от чаек, уток, крачек. Изучение их первичной структуры показало их разделение на 2 группы: 1) штаммы из Юго-Восточной Сибири (Бурятия) от уток, чаек, крачек представляли гомогенную группу с различиями в гемогглютинине (НА) менее 1%; 2) штаммы от уток из юго-восточной европейской части (Астраханская обл.). Но все они относятся к европейско-азиатско-австралийской

Таблица 2.4.18

Изоляция вирусов гриппа А от диких птиц

Отряд	Семейство, подсемейство	Род	Виды
Anseriformes (гусеобразные)	*Anatidae* (утиные), *Anatinae* (утки)	*Anas* (речные утки)	*An. acuta*, *An. coypeata*, *An. crecca*, *An. falcata*, *An. formosa*, *An. penelope*, *An. platyrhynhos*, *An. quequedula*, *An. strepera*, *An. americana*, *An. rubripes*, *An. discors*, *An. cyanoptera*, *An. fulvigula*, *An. uperciliosa*, *An. gibberifrons*
		Aix (мандаринки)	*A. galriculata*, *A. sponsa*
		Aythya (нырки)	*Ay. ferina*, *Ay. fuligula*, *Ay. valisineria*, *Ay. americana*, *Ay. collaris*
		Buchephala (гоголи)	*Bu. clangula*, *Bu. albeola*
		Clangula (морянки)	*Cl. hyemalis*
		Oxiura (савки)	*Ox. jamaicensis*
		Melanitta (турпаны)	*Me. fusca*
	Tadorinae	*Tadorna* (красные утки)	*T. tadornoides*, *T. tadorna*, *T. cana*, *T. ferruginea*
	Anserinae (гусиные)	*Anser* (гуси)	*Ans. anser*, *Ans. albifrons*
		Branta (казарки)	*Br. bernicla*, *B. canadensis*
		Cygnus (лебеди)	*Cy. cygnus*, *Cy. olor*, *Cy. columbianus*
Charadriiformes (ржанкообразные)	*Scolopatidae* (кулики)	*Vannelus* (чибисы)	*Va. spinosus*
		Arenaria (камнешарки)	*Ar. interpes*
		Calidris (песочники)	*Ca. alpina*, *Ca. minutilla*, *Ca. canutis*, *Ca. alba*, *Ca. pusilla*, *Ca. temminckii*
		Scolopax (вальдшнепы)	*Sc. rusticola*
	Laridae (чайковые)	*Sterna* (настоящие крачки)	*St. paradisaea*, *St. hirundo*, *St. sandvicensis*, *St. frycata*
		Clidonias (болотные крачки)	*Ch. leucoptera*
		Larus (настоящие чайки)	*L. atricilla*, *L. crassirostris*, *L. genei*, *L. marinus*, *L. argentatus*, *L. ridibundus*, *L. pipixcan*, *L. delawarensis*
	Alcidae (чистиковые)	*Uria* (кайры)	*Ur.aalge*
		Cepphus (чистики)	*Cepphus sp.*
Ciconiiformes (аистообразные)	*Ibididae* (ибисовые)	*Plegadis* (каравайки)	*Pl. falcinellus*
	Ardeidae (цаплевые)	*Ardea* (цапли)	*Ar. cinerea*
		Ardeola (косматые цапли)	*Ard. ralloides*
		Bostrychia (украшенные ибисы)	*Bos. hagedash*
Columbiformes (голубеобразные)	*Columbidae* (голубиные)	*Columba* (голуби)	*Col. rupestris*
		Streptopelia (горлицы)	*Str. decaocto*
Galliformes (куринообразные)	*Phasianidae* (фазановые)	*Phasianus* (фазаны)	*Ph. colchicus*
		Alectoris (кеклики)	*Al. graleca*
Gaviformes (гагарообразные)	*Gaviidae* (гагаровые)	*Gavia* (гагары)	*Ga. aritica*, *Ga. stellata*
Gruiformes (пастушкообразные)	*Rallidae* (пастушки)	*Fulica* (лысухи)	*Fu. atra*, *Fu. americana*

Отряд	Семейство, подсемейство	Род	Виды
Pelicaniformes (пеликанообразные)	*Phalacrocoracidae* (баклановые)	*Phalacrocorax* (бакланы)	*Ph. carbo*
Piciformes (дятлообразные)	*Picidae* (дятловые)	*Dendrocopos* (дятлы)	*De. major*
Podicipidiformes (поганкообразные)	*Podicipididae* (поганковые)	*Podiceps* (поганки)	*Po. cristatus*
		Podilumbus (пестроклювые поганки)	*Podil. podiceps*
Procellariformes (буревестникообразные)	*Procellaridae* (буревестниковые)	*Puffinus* (буревестники)	*Pu. pacificus*
Passeriformes (воробьинообразные)	*Hirundinidae* (ласточковые)	*Hirundo* (ласточки)	*Hi. rustica*
	Emberizidae (овсянковые)	*Emberiza* (овсянки)	*Em. spodocephala*, *Em. aureola*
		Junco (юнко)	*Ju. hiemalis*
		*Dendroic*a (древесницы)	*Den. petechia*, *Den. dominica*
	Corvidae (врановые)	*Corvus* (вороны)	*Cor. corone*, *Cor. monedula*
	Turdidae (дроздовые)	*Phoenicurus* (горихвостки)	*Pho. phoenicurus*
	Sylvidae (славковые)	*Sylvia* (славки)	*Sy. communis*, *Sy. borin*
		Hippolais (пересмешки-бормотушки)	*Hip. icterina*
		Philloscopus (пеночки)	*Phy. trochilus*
	Sturnidae (скворцовые)	*Sturnus* (скворцы)	*St. vulgaris*
	Ploceidae (ткачиковые)	*Passer* (воробьи)	*Pas. domesticus*, *Pas. montanus*
	Fringillidae (вьюрковые)	*Caprodacus* (чечевицы)	*Cap. purpureus*
	Laniidae (сорокопутовые)	*Lanius* (сорокопуты)	*Lan. collurio*
	Muscicapidae (мухоловковые)	*Muscicapa* (мухоловки)	*Mu. striata*
	Campephagidae (личинкоеды)	*Pycnonotus* (бюль-бюль)	*Pyc. goiaver personatus*
	Motacillidae (трясогузковые)	*Motacilla* (трясогузки)	*Mot. flava*

генетической линии, существенно отличаясь от американской [7].

Вирусы H5N{1..3} изолированы от крачек, чаек в дельте Волги, от куликов в устье Печоры, от уток на Алтае и в Приморском крае [5, 7, 33, 34]. Филогенетический анализ показал, что изоляты H5N2 и H5N3 из Приморского края имеют связь по НА с вирулентными вирусами, циркулирующими в Италии с 1997 г., а изолят H5H3 с Алтая оказался близкородственным авирулентному штамму от уток из Малайзии и вирулентному штамму, изолированному от человека в 1997 г. в Гонконге. Возможно, все эти вирусы имели общего предшественника по гену НА.

Вирусы H6N{2, 4, 8} изолированы от чаек и крачек в Туркмении и в дельте Волги, H7N{1, 3, 7, 8} — от уток в Бурятии, один штамм вируса

Таблица 2.4.19

Изоляция штаммов различных вирусов гриппа А от диких птиц в России и странах СНГ (1980–2006 гг.)

Гемагглютинин (H)	Нейраминидаза (N)									Всего	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	*n*	%
1	58	–	6	–	–	4	–	–	–	68	7,32
2	–	2	1	–	–	–	–	–	–	3	0,320
3	2	13	–	1	–	32	–	159	–	207	22,28
4	2	1	3	2	–	18	–	4	1	31	3,34
5	24	32	9	–	–	–	–	–	–	65	7,0
6	–	2	–	1	–	–	–	1	–	4	0,43
7	8	–	1	–	–	–	1	1	–	11	1,18
8	–	–	–	1	–	–	–	–	–	1	0,11
9	–	6	–	1	–	–	–	–	–	7	0,75
10	–	–	–	12	40	–	–	6	–	58	6,24
11	–	1	–	–	–	6	–	1	4	12	1,29
12	–	2	–	–	–	–	–	–	–	2	0,22
13	1	81	58	–	–	289	–	10	–	439	47,26
14	–	–	–	–	3	1	–	–	–	4	0,43
15	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
16	–	–	17	–	–	–	–	–	–	17	1,83
Всего n	95	140	95	18	43	350	1	182	5	929	100
%	10,23	15,07	10,23	1,93	4,63	37,67	0,11	1959	0,54	100	100

H8N4 — в Забайкалье. Вирусы H9N{2, 4} выделены в устье Печоры, H10N{4, 5, 8} — в Южном Казахстане от широкого круга птиц — уток, цапель, хищных, поганок, куликов, лысух, ворон, сорок [5, 7, 33, 34]. Вирусы H11N{2, 6, 8, 9} изолированы в Бурятии и Якутии от уток. Два штамма вируса H12N2 выделены от уток в Киргизии. Вирусы H13N{1..3, 6, 8} выявлены в России, в основном в северной части бассейна Каспийского моря от чайковых птиц, позднее — в Бурятии от поганок и куликов, причём число выделенных штаммов составило почти половину от общего количества штаммов остальных серотипов [7, 13]. Вирус H13 впервые изолирован в 1982 г. от Франклиновой чайки (*Larus pipixcan*) в Бостонском зал. (США), хотя ещё в 1976–1977 гг. штаммы выделились отечественными исследователями от чаек и крачек в бассейне Каспийского моря. Штаммы из России и США относятся к различным генетическим линиям. Среди вирусов из бассейна севера Каспийского моря выделены две генетические линии вируса H13. В 1990 г. в России был описан неизвестный ранее серотип H14{N5, 6} на основе изученных изолированных в 1982 г. штаммов от крякв (*Anas plathyrynchos*) и чаек, добытых в устье р. Урал в Западном Казахстане [7, 10, 29]. Вирус H15, выделенный в Австралии, до сих пор в России не обнаружен.

Ряд штаммов, изолированных от чайковых птиц, в 1976–1986 гг. позднее были охарактеризованы как вирус H16 [19]. Для этого вируса выявлены несколько эволюционирующих линий: американская (H16C) и две линии (H16A и H16B), одновременно присутствующие в двух европейских регионах — на Северном Прикаспии и в Швеции. Однако часть североприкаспийских штаммов примыкает к шведской линии (H16A). Позднее вирус H16 изолирован от уток и лысух. Предполагается, что вирусы H13 и H16, учитывая их значительную генетическую близость, принадлежат к одному генотипу.

В общей сложности в результате мониторинга только в 1980–2006 гг. изолировано в бывшем СССР и Российской Федерации от диких птиц свыше 900 штаммов. Число положительных находок колебалось от года к году и зависело от места сбора полевых материалов, достигая в среднем 3,5–5,7%, в отдельные годы — 8,9–12,7%, а среди уток — до 30%.

В Америке наибольшее значение в потенциальном заносе вирусов имеет Тихоокеанское миграционное русло, которое используется птицами, гнездящимися в Северной Азии (Камчатка, Чукотка, Якутия), на Аляске и зимующими в Калифорнии, Техасе, Мексике [5, 26–28, 38, 45, 46]. В 1990 г. установлен занос в Северную Америку вируса евроазиатского происхождения H6 [44, 49]. Заражённость широконосок (*Anas clypeata*) в местах гнездования на Аляске выявлена в 32,2%, а в местах зимовки в Центральной долине Калифорнии — в 5,2% [38]. Для кряквы (*An. plathyrynchos*) и шилохвости (*An. acuta*) выявлено обратное соотношение — существенно более высокая заражённость вирусами H{3, 4, 6, 11, 12} на зимовке в сравнении с местами выплода [38].

В Австралии в 1970-х годах и позднее проводился мониторинг на центральном побережье, в северо- и юго-западных районах континента, при этом выявлен невысокий уровень (0,6%) циркуляции вирусов гриппа А среди диких птиц. Большинство штаммов были изолированы от утиных (*Anatidae*) родов *Anas* (преимущественно) и *Tadorna*, а также куликов (*Solopatidae*) с единичными изолятами от буревестников (*Procellaridae*) [37, 38]. Изолированные вирусы принадлежат к серотипам H{1, 3..6, 11, 12, 15}.

Мониторинг циркуляции вирусов гриппа среди диких птиц проводился в Западной Европе, наиболее интенсивно — в Италии, Германии. Из азиатских стран наибольшая активность мониторинга отмечается в Китае и Японии.

При сезонных миграциях птицы заносят вирусы, в том числе трансконтинентально, на огромные расстояния. По пути во время остановок, преимущественно в ночное время, они заражают местные водоёмы, где вирусы могут сохраняться до месяца, а в холодное время года — в течение всего зимнего периода. Во время таких остановок происходит обмен вируса через фекалии, загрязняющие воду, между популяциями разных видов птиц, в том числе и сельскохозяйственных [5, 34, 39, 40, 41]. Многочисленные исследования по мониторингу проводились в зимний период, во время гнездования и на путях пролёта в Европе, Азии, Австралии, Америке. Наибольшая заражённость установлена в основном в период вылета птенцов, ещё не обладающих иммунитетом [18, 21, 30], и значительно ниже зимой [18, 21, 23]. Вирусы в Америке от уток в период гнездования выделены в 30%, а на зимовках — в 1–2% [38].

Все эпидемические вирусы (H1N1, H2N2, H3N2) были изолированы (в том числе и в России) от диких и домашних птиц. Но лишь для вируса H3N2 показана, по данным на Камчатке, способность вызывать эпизоотию с клинически выраженными симптомами у кур [2, 3]. Прямой переход эпизоотических вирусов H5N1, H7N7, H7N3 H9N2 на человека описан многократно [5, 34, 40].

Клиническая картина у птиц может варьировать от инаппарантного течения до системного заболевания со 100% летальностью. Характер симптоматики определяется сочетанием свойств хозяина (вид, возраст, физиологическое состояние и др.) и вируса гриппа А (вид, рецепторная специфика, зависящая от аминокислотного состава рецепторсвязывающего сайта в HA1), молекулярной структуры всех 8 генов сегментированного генома. Принято различать высокопатогенные (Highly pathogenic avian influenza — HPAI) и низкопатогенные (Low pathogenic avian influenza — LPAI) штаммы. HPAI имеют внутривенный патогенный индекс (IVPI) на 6-недельных цыплятах более 1,2 или 75% летальности [39, 41, 42].

Вирусы гриппа А по поверхностным белкам гемагглютинина (HA) и нейраминидазы (NA) группируются на H{1..17} и N{1..9}. Все они изолированы в мире, а в России, за исключением вирусов P15 и H17, последний выделен пока только от летучих мышей в Центральной Америке. Аминокислотные различия между вирусами обычно меньше 20%, но в отдельных случаях достигают 63%. Выраженные генети-

ческие различия между вирусами из Европы, Африки, Азии, Австралии (европейская линия) и вирусами из Америки (американская линия) [37] свидетельствуют о низком уровне обмена естественным путём с перелётными птицами вирусов гриппа Старого и Нового Света.

Патология в случае, характерном для диких птиц с LPAI, чаще всего ограничивается ринитом, синуситом, трахеитом с некрозом эпителиальных клеток в носоглотке, в более тяжёлых случаях — с присоединением интерстициальной пневмонии с отёком лёгких. Подобная клиническая картина типична при заболевании страусов (эму и др.) [40]. Вирусы гриппа для птиц являются прежде всего патогенами ЖКТ с экскрецией с фекалиями. В случае заражения диких птиц HPAI развиваются опустошительные эпизоотии с высокой летальностью. Так произошло, например, с популяцией обыкновенной крачки *Sterna hirundo*, заражённой вирусом H5N3, в ЮАР. Начиная с 2002 г. такие же события многократно возникали среди птиц водного, околоводного и надземного комплексов, заражённых H5N1 азиатского происхождения. Высокая летальность наблюдалась среди птиц различных отрядов — *Charadriiformes* (прежде всего лебеди, а также чайки, крачки и др.), *Anseriformes* (утки), *Columbiformes* (голуби, горлицы), *Falconiformes* (орлы, соколы и др.), *Gruiformes* (лысухи и др.), *Podicipidiformes* (поганки), *Passeriformes* (вороны, сойки, воробьи, скворцы и др.), *Pelicaniformes* (пеликаны, бакланы), *Phoenicopteriformes* (фламинго), *Strogiformes* (совы). Гибель птиц происходит в природе, зоопарках, национальных парках. Заболевание обычно носит системный характер с поражением и выделением вируса из всех органов и тканей [40].

Разработан комплекс методов идентификации изолятов из природных источников, включая ОТ-ПЦР, ОТ-ПЦР-РВ, биологические микрочипы [35, 43].

При обозначении отдельных штаммов учитывается: 1) род (А или др.); 2) источник выделения; 3) место сбора материала; 4) номер изолята в лаборатории; 5) год изоляции; 6) субтип (НА и NA разновидности). Так, например, штамм, изолированный от утки-шилохвости в Приморском крае в 1976 г. с антигенной формулой H3N2, обозначен A/Anas acuta/Primorsie/730/1976 (H3N2).

Литература

1. *Горбунова А.С., Пысина Т.В.* Грипп животных (млекопитающих и птиц). — М.: Колос, 1973. — 232 с.
2. *Жезмер В.Ю., Львов Д.К., Исаченко В.А. и др.* Изоляция Гонконгского варианта вируса гриппа типа А от больных кур в Камчатской области // Вопр. вирусол. — 1973. — Т. 18. — С. 94–99.
3. *Жезмер В.Ю., Львов Д.К., Закстельская Л.Я. и др.* Вирусологические и серологические доказательства циркуляции вирусов гриппа H3N2 среди кур в Камчатской области в 1971–1972 гг. // В кн.: Экология вирусов / Ред. Д.К. Львов. — М., 1973. — Вып. 2. — С. 37–41.
4. *Львов Д.К., Андреев В.П., Брауде Н.А. и др.* Изоляция вируса гриппа с антигенной формулой Hav4 Nav2 и Hav2 Nav2 в период эпизоотии среди морских чаек в Астраханской области в 1976 г. // Вопр. вирусол. — 1978. — № 4. — С. 399–403.
5. *Львов Д.К., Ильичёв В.Д.* Миграции птиц и перенос возбудителей инфекции. — М.: Наука, 1979. — С. 268.
6. *Львов Д.К., Сидорова Г.А., Еминов А.Е. и др.* Свойства вирусов гриппа Hav6 Neq2 и Hsw1 (HO) Nav2, изолированных от водных птиц на юге Туркмении // Вопр. вирусол. — 1980. — № 4. — С. 415–419.
7. *Львов Д.К., Ямникова С.С., Федякина И.Т.* Экология и эволюция вирусов гриппа в России (1979–2002 гг.) // Вопр. вирусол. — 2004. — № 3. — С. 17–24.
8. *Львов Д.К., Ямникова С.С., Забережный А.Д. и др.* Межмолекулярные взаимодействия в системе вирусы гриппа — животные — человек // Вопр. вирусол. — 2005 — № 4. — С. 4–11.
9. *Пысина Т.В., Львов Д.К., Брауде Н.А. и др.* Вирус гриппа A/Anas acuta/Primorie/730/76 (H3N2), изолированный от диких уток в Приморском крае // Вопр. вирусол. — 1979. — № 5. — С. 489–493.
10. *Ямникова С.С., Гамбарян А.С., Аристова В.А., Львов Д.К. и др.* Вирусы гриппа A/H13 и A/H/16 — различные линии одного предшественника // Вопр. вирусол. — 2009. — № 4. — С. 10–18.
11. *Ямникова С.С., Ковтун Т.О., Дмитриев Г.А. и др.* Циркуляция вируса гриппа А серогруппы H13 среди чайковых птиц Северного Каспия (1979–1985 гг.) // Вопр. вирусол. — 1989. — № 4. — С. 426–430.
12. *Alexander D.J.* Summary of Avian influenza activity in Europe, Asia, Africa and Australia, 2002–2006 // Avian Dis. — 2008. — V. 51 (Suppl. 1) — P. 161–166.

13. *Chambers Th.M., Yamnikova S.S., Kawaoka Y. et al.* Antigenic and molecular characterization Virology. — 1989. — V. 172. — P. 180–188.
14. *Chen R., Holmes E.C.* Frequent inter — species transmission and geographic subdivision in Avian influenza viruses from wild birds // Virology. — 2009. — V. 383. — P. 156–161.
15. *Deibel R., Emord D.E., Dukelow W.W. et al.* Influenza viruses and Paramyxoviruses in ducks in the Atlantic flyway, 1977–1983, including an H5N2 isolate related to the virulent chicken virus // Avian Dis. — 1985. — V. 29. — P. 970–985.
16. *De Mario M.A., Foni E., Campitelli L. et al.* Long-Tl monitoring for Avian influenza viruses in wild birds species in Italy // Vet. Res. Commun. — 2003. — V. 27 (Suppl. 1) — P. 107–114.
17. *Dugeen V., Chen R., Spiro D.J. et al.* The evolutionary genetics and emergence of Avian influenza viruses in wild birds // PLoS Pathog. — 2008. — № 4. — P. e1000076.
18. *Ferro P.J., Budke C.M., Peterson M.J. et al.* Multiyear Surveillance for Avian influenza virus in water fowl from wintering grounds, Texas cost, USA // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — P. 1224–1230.
19. *Fousher Ron A.M., Munster V., Wallenshtein A. et al.* Characterization of a novel influenza A. I. virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black — headed gulls // J. Virol. — 2005. — V. 79. — P. 2814–2822.
20. *Fuller T.L., Saatchis S.S., Gurd E.E. et al.* Mapping the risk of Avian Influenza in wild — bird in the USA // BMC Infect. Dis. — 2010. — V. 10. — P. 187.
21. *Goekjian V.N., Smith J.T., Howell D.L. et al.* Avian Influenza viruses and Avian paramyxoviruses in wintering and breeding water fowl populations in North Carolina, USA // J. Wildl. Dis. — 2011. — V. 47. — P. 240–245.
22. *Hanson B.A., Lutrelle M.P., Goekjian V.H. et al.* Is the occurrence of Avian Influenza virus in Charadriiformes species and location dependent? // J. Wildl. Dis. — 2008. — V. 44. — P. 351–361.
23. *Hill N.J., Takekawa J.Y., Cardona C.Y. et al.* Cross — seasonal patterns of Avian influenza virus in breeding and wintering migratory birds: of flyway perspective // Vector Borne Zoo. Dis. — 2012. — V. 12. — P. 243–253.
24. *Hinshaw V.S., Webster R.G., Turner B.* The perpetuation of Orthomyxoviruses and Paramyxoviruses in Canadian waterfowl // Can. J. Microbiol. — 1985. — V. 26. — № 5. — P. 622–629.
25. *Hinshaw V.S., Wood J.M., Webster R.G. et al.* Circulation of influenza viruses and Paramyxoviruses in waterfowl originating from two different areas of North America // Bull.WHO. — 1985. — V. 63. — P. 711–719.
26. *Ip H.S. Feint P.L., Franson J.C. et al.* Prevalence of influenza Aviruses in wild migratory birds in Alaska: patterns of variation in defection at a crossroads of intercontinental flyways // Virol. J. — 2008. — V. 5. — P. 71.
27. *Ito T., Okazaki K., Kawaoka Y.* At perpetuation of influenza A viruses in Alaskan waterfowls reservoir // Arch. Virol. — 1995. — V. 140. — P. 1163–1172.
28. *Iversen S.A., Takekawa J.Y., Schwarzbach S.E. et al.* Pacific coast of North America // Waterbirds. — 2008. — V. 31. — P. 602–610.
29. *Kawaoka Y., Chambers T.M., Sladen W.L. et al.* Gulls different from it is in wild Duck? // Virology. — 1988. — V. 163. — P. 247–250.
30. *Kohler A.V., Pearce J.M., Flint P.L. et al.* Genetic evidence of intercontinental movement of Avian influenza in a migratory birds: the northern pintail (Anas acuta) // Mol. Ecol. — 2008. — V. 17. — P. 4754–4762.
31. *Latorre-Margalaf N., Gunarsson G., Munster V.J. et al.* Effects of influenza A virus infection on migrating mallard ducks // Proc. Roy. Soc. B. — 2009. — V. 276. — P. 1029–1036.
32. *Lebarbenchoh C., Albespy F., Brochet A.L. et al.* Spread of Avian influenza viruses by common teal (Anas crecca) in Europe // PLoS One. — 2009. — V. 4. — P. e7289.
33. *Lvov D.K.* Circulation of Influenza viruses in natural biocenoses // In: Viruses Environment. Acad. Press. — 1978. — Ch. 18. — P. 351–380.
34. *Lvov D.K., Kaverin N.V.* Avian influenza in Northern Eurasia // In: Avian Influenza / Eds. H.-D. Klenk, M.N. Matrosovich, J. Stech. — Basel: Karger, 2008. — Ch. 27. — P. 41–58.
35. *Munster V.J., Baas C., Lexmond P. et al.* Practical consideration for night — the oughput influenza virus surveillance studies of wild birds by use of molecular diagnostic tests // J. Clin. Microbiol. — 2009. — V. 47. — P. 666–673.
36. *Olsen B., Munster V.J., Wallenstein A. et al.* Global patterns of influenza A virus in Wild birds // Science. — 2006. — V. 312. — P. 384–388.
37. *Sims L.D., Tarner A.J.* Avian influenza Australia // In: Avian influenza / Ed. D.E. Swayne. — Oxford: Blackwood. Publ., 2008. — Ch. 10. — P. 239–250.
38. *Stallkhecht D.E., Brown J.D.* Ecology of Avian influenza in wild birds // In: Avian influenza / Ed. D.E. Swayne. — Oxford: Blackwood. Publ., 2008. — Ch. 2. — P. 43–48.
39. *Suarez D.L.* Evolution of Avian influenza viruses // Vet. Microbiol. — 2000. — V. 74. — P. 15–27.
40. *Swayne D.E.* Epidemiology of Avian influenza in agricultural other man made systems // In: Avian influenza / Ed. D.E. Swayne. — Oxford: Blackwood. Publ., 2008. — Ch. 4. — P. 59–85.
41. *Swayne D.E.* The global nature of Avian influenza // In: Avian influenza / Ed. D.E. Swayne. — Oxford: Blackwood. Publ., 2008. — Ch. 6. — P. 123–144.

42. *Swayne D.E., Pantin-Jackwood M.* Pathobiology of Avian influenza virus infections in birds and mammals // In: Avian influenza / Ed. D.E. Swayne. — Oxford: Blackwood. Publ., 2008. — Ch. 5. — P. 87–122.
43. *Wang R.X., Soll L., Dugan V. et al.* Examaining the hemagglutinin subtypes diversity among wild — origin influenza viruses using ethanol — fixed cloacal swabs and hovel RT-PCR method // Virology. — 2008. — V. 375. — P. 182–189.
44. *Webster R.G., Bean O.T., Gorman T.M. et al.* Evolution and ecology of influenza A viruses // Microbiol. Rev. — 1992. — V. 56. — P. 152–179.
45. *Winker K., McCracken K.G., Gibson K. et al.* Movements birds and Avian influenza from Asia into Alaska // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — P. 547–552.
46. *Winkler W.G., Trainer D.O., Easterday B.C.* Influenza in Canada geese // Bull. WHO. — 1972. — V. 47. — P. 507–513.
47. *Yamane N., Odagiri T., Arikawa J. et al.* Isolation and characterization of influenza A viruses from wild duck in northern Japan: applarance of Hsw 1 antigens in the Japanese duck population // Asia Virologica. — 1979. — V. 23. — P. 375–384.
48. *Yu K.* Avian influenza in China // In: Materials of 15th World Vet. Poultry Congr. Beijing. — China: Beijing, 2005. — P. 105–110.
49. *Zu D., Li J., Cardona C.J. et al.* In versions by Eurasian avian influenza virus H6 genes and replacement of the virus North American clade // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — P. 1040–1045.

2.4.2.12. Грипп домашних птиц (классическая чума птиц) (см. пар. 1.2.2.5.9) (*Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Алипер Т.И.*)

Классическая чума птиц (КЧП) известна с начала XIX века под названием «ломбарджинская болезнь». В 1888 г. Э. Перрончито описал высококонтагиозное заболевание, протекающее со 100% летальностью среди кур — «экссудативный тиф кур». Термин «чума птиц» появился в 1901 г. во время крупной эпизоотии в провинции Тироль (Австрия), полностью уничтожившей поголовье сельскохозяйственных птиц. В этом же году вирус был выделен E. Centanni и E. Savonuzzi. В 1906 г. P. Strazzi выявил патогенность вируса для попугаев, а в 1908 г. R. Freese — для гусей.

Окончательно идентифицировал вирус в 1955 г. W. Shafer, сообщивший об его принадлежности к вирусу гриппа. Идентификация проведена по модели штамма A/Chickeh/Bresia/1/1902, который относится к вирусу H7N7. Вирус H5 изолирован W. Becker в 1961 г. во время эпизоотии в ЮАР, возникшей среди речных крачек (*Sterna hirundo*) в период весенней миграции. В ноябре 1959 г. в Северной Шотландии возникла эпизоотия среди кур во время шторма, когда на фермы залетели чайки и крачки. Именно в этом году среди чаек-моёвок (*Rissa tridactyla*) наблюдалась массовая гибель. Во время эпизоотии от кур был изолирован штамм A/chicken/Scotland/1959, антигенно близкий штамму из ЮАР. В период 1928–1948 гг. заболевание было широко распространено в Европе, на Ближнем и Дальнем Востоке, в Северной Африке, Южной и Северной Америке, а в 1975–1976 гг. — в штате Виктория в Австралии. Возможно, эндемичные очаги заболевания существуют и сейчас в некоторых странах Северной Африки и Дальнего Востока. Но практически повсеместно эта инфекция была вытеснена ньюкаслской болезнью [33].

К КЧП восприимчивы куры, индюки, фазаны, гуси, утки. Однако после исчезновения вспышек среди кур прекращалась заболеваемость и других видов птиц.

Клиническая картина. Взрослые птицы более чувствительны, чем молодняк [13]. Инкубационный период 1–5 сут, длительность заболевания 20–48 ч, летальность 25–100%. Клиническая картина характеризуется внезапно наступающей вялостью, потерей аппетита, конъюнктивитом, слезотечением, затруднением дыхания, часто отёком подкожной клетчатки в области головы, шеи, груди, иногда симптомами поражения ЦНС, судорогами, расстройством координации, парезами и параличами конечностей, перед смертью — коматозное состояние. На вскрытии обнаруживают очаги некрозов в селезёнке, печени, лёгких, почках, поджелудочной железе, в мозгу [4, 7].

Вирус способен сохраняться в трупах и мясе [17] более 1–2 мес., на поверхности субстрата при рассеянном свете — до 15 сут, при прямом солнечном свете — до 2 сут, в замороженных трупах — до 1,5 лет. Вирус обнаруживается во

всех тканях и органах больных птиц, но в наибольших титрах — в крови и экссудатах.

Основные синдромы у кур при заражении высокопатогенными вариантами вирусов гриппа [7, 30, 31]:

1) респираторный — ринит, синусит с некрозом эпителиальных клеток, трахеит, интерстициальная пневмония с отёком лёгких;
2) кардиальный — миокардит с некрозом миоцитов;
3) поражение ЦНС — менингоэнцефалит с некрозом нейронов, глиозом;
4) ЖКТ — энтерит, некроз селезёночных клеток, геморрагии, панкреатит;
5) бурса, тимус — некроз, геморрагии, фагоцитарная гиперплазия;
6) некроз клеток костного мозга;
7) дегенерация скелетной мускулатуры;
8) некроз почечных и печёночных клеток, клеток репродуктивных органов.

Высокочувствительны к заражению с высокой смертностью (более 75%): куры, куропатки, индюки, фазаны, перепела, лебеди, поганки; менее чувствительны — гуси, эму, утки, лысухи [9].

Эпизоотии обычно возникают поздней осенью, зимой — в отличие от болезни Ньюкасла (лето). Инкубационный период 1–3 сут, продолжительность заболевания у кур, как правило, 1–4 сут, смертность — до 100% с очень высокой контагиозностью, относительно невысокой частотой пневмонии, ларинготрахеита.

По степени патогенности вирусы группы птиц подразделяют на низкопатогенные (Low pathogenic avian influenza — LPAI) и высокопатогенные (Highly pathogenic avian influenza — HPAI) [39]. Циркулирующие среди диких птиц LPAI при передаче сельскохозяйственным птицам вызывают у них заболевание либо без клинических признаков, либо с лёгкой клинической картиной. После ряда пассажей LPAI трансформируются в HPAI. Генетический механизм такой трансформации описан в пар. 1.1.3. HPAI имеют IVPI при заражении 6-дневных цыплят 1,2, что примерно соответствует у них 75% летальности [39, 41].

К LPAI вируса относятся субтипы H{1..16}N{1..9}, а к HPAI — высокопатогенные варианты субтипов H5 и H7. Эпизоотии в мире в основном (с редкими исключениями) вызваны именно этими вариантами (табл. 2.4.20).

Таблица 2.4.20

Эпизоотии птичьего гриппа А среди сельскохозяйственных птиц (1957–2007) [1, 13, 34, 35, 39]

Год	Субтип		Страна, регион	Клинический синдром	Птицы	Уничтожено птиц
	HA	NA				
1957–1958	2	2	Страны Азии	Системный	Куры	Неизвестно
1959	5	1	Шотландия	Системный	Куры	5 тыс.
1963	7	3	Великобритания	Системный	Индюки	29 тыс.
1966	5	9	Канада	Катаральный	Индюки	8 тыс.
1967	5	1	СССР*	Катаральный	Куры	5 тыс.
1968	3	2	Китай (Гонконг)	Системный	Куры	Неизвестно
1968	5	9	Канада	Катаральный	Индюки	Неизвестно
1976	7	7	Австралия	Системный	Утки Куры	16 тыс. 42 тыс.
1977	1	1	СССР	Катаральный	Куры	Неизвестно
1977	3	2	СССР	Катаральный	Куры	Неизвестно
1979	7	7	Германия	Системный	Куры Гуси	600 тыс. 80 тыс.
1979	7	7	Великобритания	Катаральный	Индюки	9 тыс. (3 фермы)
1983–1985	5	2	США	Системный	Куры, индюки	17 млн

Продолжение табл. ↳

Окончание табл. 2.4.20

Год	Субтип		Страна, регион	Клинический синдром	Птицы	Уничтожено птиц
	HA	NA				
1983	5	8	Ирландия	Системный	Индюки Куры Утки	9,5 тыс. 28 тыс. 270 тыс.
1985	7	7	Австралия	Системный	Куры	220 тыс.
1991	5	1	Великобритания	Системный	Индюки	8 тыс.
1992	7	3	Австралия	Системный	Куры Утки	120 тыс. 6 тыс.
1994	7	3	Австралия	Системный	Куры	22 тыс.
1994–1995	5	2	Мексика	Системный	Куры	> 1 млн (360 ферм)
1994	7	3	Пакистан	Системный	Куры	5,7 млн
1996	5	1	Китай (Гонконг)	Системный	Куры	> 220 млн
1997	7	4	Австралия	Системный	Куры Эму	160 тыс. 262
1997	5	2	Италия	Системный	Куры, фазаны, индюки, гуси, утки, голуби	> 7 тыс.
1998–1999	9	2	Китай (Гонконг)	Системный	Куры Утки Голуби	4,5 тыс. 2,5 тыс. 45 тыс.
1997–1998	5	2	Италия	Системный	Куры, утки, гуси, голуби	> 1 млн
1999–2000	7	1	Италия	Системный	Куры	10,5 млн
					Индюки	2,5 млн
					Утки, гуси	0,5 млн
2002	5	1	Китай (Гонконг)	Системный	Куры	Несколько миллионов
2002	7	3	Чили	Катаральный	Куры Индюки	15 тыс. 18,5 тыс.
2003	7	7	Нидерланды, Дания, Бельгия	Системный	Куры	32,7 млн
2003	9	2	Германия, Англия	Катаральный	Куры	Тысячи
2004	7	3	Канада	Системный	Куры	19 млн
2004	5	2	США	Системный	Куры	7 тыс.
2004–2006	5	2	ЮАР	Системный	Страусы Куры	24 тыс. > 200 тыс.
2006	7	7	Северная Корея	Системный	Куры	220 тыс.
2007	7	3	Нидерланды	Системный	Куры	50 тыс.
2003–2009	5	1	Страны Юго-Восточной Азии, Россия и европейские страны	Системный	С/х птицы Куры	> 300 млн 3 млн
2003–2009	5	1	Закавказье	Системный	Куры, цесарки	0,5 млн
2003–2009	5	1	Африканские страны	Системный	Куры, утки	0,5 млн
2003–2009	5	1	Страны Ближнего Востока	Системный	С/х птицы	300 тыс.
2003–2009	5	1	Индия	Системный	Куры, утки	150 тыс.
2003–2009	5	1	КНР, Лаос, Вьетнам	Системный	Куры, утки	> 1 млн

* Бывший СССР.

В США в 1924–1925 гг. возникали обширные, протекавшие с высокой смертностью эпизоотии, КЧП, охватившие 8 штатов на северо-востоке и Среднем Западе [40].

В 1966 г. ограниченная вспышка птичьего гриппа А (H5N9) была зарегистрирована в провинции Онтарио, Канада.

Начиная с 1983 г. в Северной Америке произошла смена вируса H5, а затем с 2002 г. — H7N3 с LPAI на HPAI с возникновением крупных эпизоотий [40]. Куры, заражённые HPAI/H7N3, имеют цианотический гребень, петехии на скелетной мускулатуре и сердце, подкожные петехии на ногах, на поджелудочной железе и других органах, подкожный отёк. При внутривенном заражении возникает 25% летальность. Вирус H7N3, вызвавший эпизоотию в Чили, генетически отличен от североамериканской, евроазиатской и австралийской линий и теснее всего связан с изолированным в Боливии в 2001 г. на оз. Титикака вирусом от коричневого чирка (*Anas cyanoptera*) — 96,6% гомологии по а.о. [40]. В 2004 г. возникла эпизоотия с 25% летальностью среди кур в Британской Колумбии (Канада). В этом же году эпизоотия, вызванная вирусом H5N2, отмечалась в Техасе, США.

В 2007 г. эпизоотия, связанная с вирусом H7N3, была зарегистрирована в штате Саскачеван, Канада, с летальностью до 95% [40]. Итак, в Северной Америке в 1924–2007 гг. возникло порядка 10 эпизоотий HPAI: КЧП — в 1924–1925 гг., 1929 г. (США); H5N9 — в 1966 г. (Канада); H5N2 — в 1983–1984 гг. (США); H5N2 — в 2004 г. (Канада, США); H7N3 — в 2007 г. (Канада).

Известно о 14 эпизоотиях, вызванных вирусами HPAI в Европе, Африке, Азии в 1959–2005 гг., исключая последнюю панзоотию, вызванную вирусом H5N1 [1, 10, 13, 17].

В Германии эпизоотии отмечены в 1995–1996 гг. среди кур и индюков (H9N2); в 1998 г. — среди кур и индюков (H9N2, H6N5); в 1999 г. — среди индюков (H6N2, H6N1); в 2001 г. — среди индюков (HPAI/H7N7); в 2002 г. — среди кур и уток (H7N7, HPAI, H6N1); в 2004 г. — среди гусей (H6N2); в 2005 г. — среди уток, гусей и индюков (H6N2, H3N8); в 2006 г. — среди уток, гусей, страусов (H5N3, H11N1, H6N2, H3N8, H5N1 HPAI) [13].

В Северо-Восточной Италии эпизоотии выявлены в 1997–1998 гг. среди кур, индюков, уток, гусей, цесарок, перепелов, голубей (H5N2, HPAI); в 1997–2000 гг. — в Северной Италии среди кур (HPAI/H7N1); в 2002–2003 гг. — среди кур, индюков (LPAI/H7N3); в 2004 г. — также в Северо-Восточной Италии среди индюков, перепелов (H7N3, H2N5 LPAI) [13, 11, 28].

В Австралии в 1976–1997 гг. возникло пять эпизоотий: две вызваны вирусом HPAI/H7N7, две — H7N3, одна — H7N4 [34]. Вирус H7N4 изолирован, помимо сельскохозяйственных птиц, от выращиваемых на ферме эму (*Dromaiins novachollandiae*). Эпизоотии среди кур отмечались в восточных штатах: Виктории, Квинсленде и Новом Южном Уэльсе [30, 34].

В марте 2010 г. эпизоотия вируса H10N7 выявлена в Новом Южном Уэльсе в Австралии, во время которой наблюдались и случаи заболевания работников скотобойни [11]. Среди кур наблюдались снижение яйценоскости и повышенная летальность.

Эпизоотия среди сельскохозяйственных птиц LPAI/H10N7: вирус многократно выявлялся среди индюков и эму в США (1980–2000), среди уток — в ЮАР (2007–2009), среди кур — в Канаде (1900–2000), среди кур — в Китае (2000–2005) и Египте (2004) [12].

Из азиатских стран в Южной Корее эпизоотия с высокой летальностью, вызванная HPAI/H7N7, возникла в конце 2004 г. — начале 2005 г., когда погибли и были забиты 217 тыс. кур [10]. Заболевание кур, вызванное вирусом H7N7, наблюдалось и в 2006 г. [14]. В различных экосистемах Северной Евразии среди диких птиц выявлена циркуляция всех субтипов H{1..15} вирусов гриппа А, за исключением H16 (табл. 2.4.21).

Клиническая симптоматика у кур при заражении различными субтипами вирусов гриппа обычно проявляется в виде синусита, энтерита, катарального синдрома (LPAI), системного заболевания (HPAI) (табл. 2.4.22).

Дифференциальная диагностика гриппа птиц проводится в отношении болезни Ньюкасла (*Paramyxoviridae*, *Avulavirus*), инфекционного

Таблица 2.4.21

Изоляция субтипов вирусов гриппа А от птиц в Северной Евразии

Субтип		Птицы	Регион	Год	Эпизоотия
HA	NA				
1	1	Утки, вороны, воробьи	Казахстан, Монголия	1980	
	3	Утки		1977	
2	3	Утки	Приморский край	1976	
3	2	Куры	Камчатская обл.	1972	+
		Вороны	Среднее Поволжье	1972	
		Кайры	о. Сахалин	1974	
		Трясогузка жёлтая, горлица	Ровенская обл. (Украина)	1976	
		Огарь	Казахстан	1979	
		Воробей полевой	Украина	1983	
	{4, 8}	Утки	Хабаровский край	1972	
	{6, 8}	Утки, чайки, кайры	Бурятия, Хабаровский край	1973	
4	6	Чайки	Северный Прикаспий	1976	
	8	Утки	Бурятия	1978	
	8	Крачки	Казахстан	1977	
5	1,3	Крачки	Северный Прикаспий	1976	
	2,3	Утки	Алтайский край, Приморский край	1991	
6	2	Крачки	Архангельская обл., Туркмения	1972	
		Утки	Северный Прикаспий	1987	
		Куры	Украина	1970–1971	+
	4	Утки	Приморский край	1978	
7	1,3	Кулик	Архангельская обл.	1972	
	7,8	Утки	Казахстан	1987	
8	4	Домашние утки	Украина	1984	+
9	2,4	Чайки	Северный Прикаспий	1982	
		Крачки	Костромская обл.	1986	
		Утки	Приморский край	1982	
10	4,5	Крачки, утки, цапли, сорока, полевой воробей	Казахстан	1979–1980	
	8	Утки, гуси	Азербайджан	1987	
11	2,6	Утки, просянка	Киргизия	1978	
	8,9	Утки	Восточная Сибирь	1979	
12	2	Утки	Киргизия, Приморский край	1987	
13	1	Чайки, крачки	Северный Прикаспий	2003	
	2	Чайки, крачки	Северный Прикаспий, о. Сахалин	1979	
	3	Крачки, чайки	Северный Прикаспий	1983	
	6	Чайки	То же	1984	
	8	Чайки	»	1998	
14	5	Утки	»	1982	
	6	Утки	»	1982	
16	3	Чайки, крачки	»	1980	

Таблица 2.4.22

Основные клинические синдромы у сельскохозяйственных птиц при заражении разными подтипами вирусов гриппа А

Синдром	Субтипы вируса	Вирулентность	Смертность, %
Синусит	H3N{1..3, 6, 8} H4N{1, 8} H6N{1, 3, 6, 7} H10N{5, 7, 9} H11N{2, 6, 9}	LPAI	1–5
Энтерит	H6N{2, 4, 8} H8N{2, 4} H11N{3, 8} H12N2	LPAI	2–30
Катаральное заболевание	H5N2 H7N{1, 2, 3, 9} H8N4 H9N{2, 4} H10N7	LPAI HPAI	5–80
Системное заболевание (КЧП)	H5N{1..3, 8, 9} H7N{1, 3, 4, 7}	HPAI	100

бронхита птиц (*Coronaviridae*, *Coronavirus*), инфекционного ринотрахеита птиц (*Herpesviridae*, *Iltovirus*), орнитоза (*Chlamidya psittaci*), микотоксикозов. Диагностика проводится с использованием ОТ-ПЦР, биологических микрочипов [35, 38].

В качестве мер специфической профилактики в Российской Федерации применяется вакцинация птиц на частных подворьях и мелких фермах.

В Юго-Восточном Китае до 1996 г. вирус LPAI/H5 был изолирован от домашних уток и гусей, но не от кур [14]. Предшественник эпизоотического HPAI/H5N1 вирус A/Goose/Guangdong/1/1996 был выделен в 1996 г. от гусей [47]. В 1999–2003 гг. вирус H5N1 распространился среди домашних уток в прибрежных провинциях Китая, во Вьетнаме. В 2002 г. H5N1 циркулировал в порте Коулунь в Гонконге, вызвав гибель среди птиц водного комплекса, голубей, полевых воробьёв.

Активное распространение вируса H5N1 началось с конца января 2004 г. с провинции Гуанси, а затем и в других 16 провинциях с преобладанием (83%) в 8 южных провинциях [14]. В 2004 г. погибло около 150 тыс. и было уничтожено свыше 9 млн птиц. В последующие годы эпизоотии возникли в 20 провинциях с общим числом погибших и уничтоженных птиц порядка 3 млрд.

Циркуляция вируса среди диких и домашних птиц в КНР продолжается [28, 25].

В 2003–2004 гг. вирус HPAI/H5N1 стал причиной начала опустошительных эпизоотий в Китае, Вьетнаме, Лаосе, Камбодже, Индонезии с возникновением заболеваний людей с летальным исходом [48].

Следующим этапом возникновения панзоотии стала вспышка среди птиц в апреле 2005 г. на оз. Цинхай (Кукунор), провинция Цинхай — между Тибетским и Синьцзян-Уйгурским автономными районами на западе Китая. В эпизоотию были вовлечены многие виды птиц, мигрирующих в места гнездовья в Сибири. Это предопределило дальнейшее движение вируса в период весенних миграций на территории Монголии, Восточного Казахстана, Западной Сибири, с дальнейшим распространением вирусных популяций в европейскую часть России, европейские страны, в Западную и Южную Азию, Африку осенью 2005 г., по миграционным руслам птиц. В периоды эпизоотий среди таких диких птиц особенно страдали популяции лебедей, смертность среди которых была очень высокой [4, 26, 29] (см. пар. 1.1.3, 2.3.2.1.3), попутно происходило заражение сельскохозяйственных птиц. На протяжении всего периода начиная с 2003 г. и по настоящее время продолжается эволюция вируса [26, 27, 32, 36]. В частности, в 2009–2010 гг. выявлена множественная интродукция генотипов 2.3.4.1, 2.3.4.2, 2.3.2.1 в Лаос, включая разные варианты реассортантов и две генетические подгруппы 2.3.4, одна из которых вызвала эпизоотию среди кур в мае 2010 г. [37].

В ряде азиатских стран, где раньше не сообщалось об эпизоотиях, произошло распространение генотипа 2.3. В Африке получил распространение (Нигерия, Нигер, Буркина-Фасо, Камерун, Кот д'Ивуар, Гана, Того, Египет, Судан, Джибути) генотип 2.2. В Азии в 2006 г. эпизоотии возникли за счёт генотипа 2.2 в Мьянме, Пакистане, Индии, Афганистане, Ираке, Иране,

Израиле, Иордании, Кувейте, Палестине, Турции, Грузии, Азербайджане.

В Европе единичные эпизоотии за счёт генотипа 2.2 описаны в Дании, Франции, Германии, Венгрии, Украине, Швеции, Румынии, Англии. Обширные эпизоотии возникли за счёт генотипа 2.1 в Индонезии, Западном Папуа, с наибольшим среди других эндемичных стран числом заболевших и погибших людей. Вновь эпизоотии были зарегистрированы в Таиланде, Лаосе, Камбодже, а в 2007 г. во Вьетнаме, Бангладеш. Эволюция циркулирующих генетических клайдов тщательно изучалась [2]. Информация об эволюции популяций вирусов, циркулирующих на территории России в европейской части, Сибири и на Дальнем Востоке, приведена в пар. 2.3.2.1.3 настоящего издания и ряде сообщений [1–6, 26, 27].

В пров. Цинхай (КНР), откуда в апреле 2005 г. произошёл выплеск популяции генотипа 2.2 сначала в Монголию, Казахстан и Россию, а затем в Западную и Южную Азию, Европу, Африку [42, 44], до 2009 г. не выявлялись другие генотипы. Лишь в мае–июне 2009 г. в период эпизоотии на оз. Ченгахай от больших поганок (*Podiceps cristatus*) и черноголовых хохотунов (*Larus ichthyaetus*) изолированы штаммы генотипа 2.3.2 [24]. Циркуляция этого генотипа в предыдущие годы была установлена в Гонконге (2007–2008), Японии (2008, 2011), России на Дальнем Востоке (2008) и на оз. Убсу-Нур (2009–2011) в Республике Тыва, в Южной Корее (2011). Теперь можно ждать дальнейшего распространения этого генотипа с сезонными миграциями птиц [24]. Классификация вируса H5N1 по состоянию на 2005 г. приведена в табл 2.4.23 [34]. В настоящее время активно циркулируют следующие генотипы и генетические подгруппы: 1, 2.1.3, 2.2, 2.2.1, 2.3.2, 2.3.4 и 7, нуклеотидная дивергенция между которыми превышает 1,5% [40]. По данным на 2011 г., приведены дополнительные сведения по эволюции и номенклатуре H5N1, включающие данные по 12 генетическим подгруппам (табл. 2.4.24) [45].

Заражение людей вирусом HPAI/H5, как правило, происходит в результате тесных контактов с больными птицами. Естественно, что высокий риск заражения существует у работников птичьих хозяйств [15]. Они нуждаются в системе профилактических мероприятий по защите персонала, включающих адекватную информацию, защитную одежду (халаты, перчатки, чехлы на обувь, респираторы, очки, вакцинацию, медицинский контроль) [20, 23, 41, 42, 46]. Методы диагностики сбора полевых проб для их дальнейшего лабораторного изучения описаны в пар. 2.2.1.1 и других источниках [8, 38]. Первичный занос в птичьи хозяйства происходит чаще всего через заражённых диких птиц, загрязняющих водоёмы, используемые и сельскохозяйственными птицами. Одной из первоочередных профилактических мер является полное устранение возможных контактов с дикими птицами [16]. Карантинные меры должны быть направлены на исключение возможностей заноса инфекции через инфицирование при попадании фекалий заражённых птиц в воду, корм, подстилку. Важной мерой, применяемой в ряде стран, в том числе и в России, служит вакцинация поголовья адекватными вакцинами [34].

Дезинфекция и деконтаминация всех попадающих извне материалов и механизмов — важнейшие меры по биобезопасности с последующей стерилизацией химическими и физическими агентами для инактивации всех органических материалов. Для инактивации вируса физическими агентами в воздухе, но не в фекалиях используют: 1) УФ, который имеет лишь вспомогательное значение; 2) сухое прогревание до 40 °С в течение 30 мин, убивающее вирус; 3) пар (автоклавы) при 100 °С [43].

В основном на практике используют химические агенты: гипохлорид соды, соли аммония, пероксимоносульфат калия, гидроксид кальция, крезол, синтетические фенолы, формальдегид, гидроксид и карбонат натрия, глютаральдегид. Для дезинфекции в качестве активного ингредиента в американской практике используются растворы йода, пероксимоносульфата и гипохлорид калия, пероксиацетиловая кислота, гипохлорид кальция, фенолы, глютаральдегид, формальдегид и другие реактивы.

Но в случае возникновения эпизоотий, вызванных HPAI-штаммами, во всём мире в качестве основной меры по предотвращению дальнейшего распространения инфекции применяется депопуляция [21].

Таблица 2.4.23

Классификация подтипов вируса HPAI/H5N1 (2005 г.) [34]

Генотип	Генетическая подгруппа	Вирусы и распространение
0		Исходные вирусы H5N1 (HPAI) — H5N1/97 (Китай), Go/GD/96 — подобные вирусам 1996 (Китай) и 1997 (Гонконг)
1		Таиланд, Вьетнам, Лаос, Камбоджа, Малайзия (2003–2004)
1		Гонконг (2002–2003) (генотип Z+), примыкает к клайду 1
2		Изолирован во всех эндемичных странах
	1	Индонезия
	1.1	–
	1.2	–
	1.3	–
	2	Первичная изоляция в Цинхае (Китай) в 2005 г. (генотип V) Средний Восток, Западная Азия, Европа, Африка, Россия, Монголия, Казахстан (Цинхай-Сибирский генотип 2.2 с 4 линиями: Цинхайская, Западно-Сибирская, Тувинско-Сибирская, Ирано-Северокавказская)
	3.1	Китай, Вьетнам, Лаос
	3.2.	Россия («Уссурийский» генотип 2.2 с двумя линиями: Дальневосточно-Южнокитайская, Западномонгольская), Монголия, Южная Корея, Япония
	3.3; 3.4	–
	4	Преимущественно Южный Китай
	5	Южная Корея, Япония (2003–2004)
3		Большинство штаммов из Китая, включая Гонконг, а также из Вьетнама и Мьянмы, включая вирусы Chicken/Shanxi/2/06 (генотип 7) и вирусы от гусей и уток из провинции Guiyng (Китай, генотип 4)
4		
5		
6		
7		
8		
9		

Таблица 2.4.24

Дополнительные данные по номенклатуре вируса H5N1 (2011 г.) [45]

Субклайд	Страна	Изолирован, гг.	Средняя дивергенция, %	
			между группами	в группах
7.2	Вьетнам, Китай	2006–2009	4,5	1,2
7.1	Вьетнам, Китай	2006–2009	4,5	1,1
1.1	Вьетнам, Камбоджа	2007–2010	2,8	1,4
2.1.3.3	Индонезия	2005–2008	2,9	0,8
2.1.3.2	Индонезия	2005–2009	3,2	1,4
2.1.3.1	Индонезия	2005–2008	2,7	1,1
2.3.4.3	Вьетнам, Китай	2007–2009	2,7	0,7
2.3.4.2	Вьетнам, Китай	2008–2010	2,7	1,2
2.3.4.1	Вьетнам, Китай, Лаос	2009–2010	3,4	0,9
2.3.2.1	Юго-Восточная Азия, Восточная Европа, Дальний Восток, Восточная Сибирь	2007–2011	3,6	1,7
2.2.1.1	Египет, Израиль	2007–2010	2,9	1,5
2.2.2	Бангладеш, Индия	2008–2010	2,3	1,3

Литература

1. *Дэвис М.* Птичий грипп: глобальная угроза новой пандемии. — М.: Добрая книга, 2006. — 256 с.
2. *Липатов А.С., Смирнов Ю.А., Каверин Н.В. и др.* Эволюция вирусов гриппа птиц H5N1 с 1997 по 2004 г. в Южной и Юго-Восточной Азии // Вопр. вирусол. — 2005. — № 4. — С. 11–77.
3. *Львов Д.К. Щелканов М.Ю., Власов Н.А. и др.* Первый прорыв нового для России генотипа 2.3.2 высоковирулентного вируса гриппа H5N1 на Дальнем Востоке // Вопр. вирусол. — 2008. — № 5. — С. 4–8.
4. *Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Дерябин П.Г. и др.* Эпизоотия среди лебедей-шипунов (Cygnus olor) в нижней дельте Волги (ноябрь 2005 г.), вызванная высокопатогенными вирусами гриппа H5N1 // Вопр. вирусол. — 2006. — № 3. — С. 10–16.
5. *Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Дерябин П.Г. и др.* Изоляция штаммов вируса гриппа H5N1 от домашних и диких птиц в период эпизоотий в Западной Сибири (июль 2005 г.) и их депонирование в Государственную коллекцию вирусов РФ (8 августа 2005 г.) // Вопр. вирусол. — 2008. — № 1. — С. 11–14.
6. *Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Прилипов А.Г. и др.* Молекулярно-генетическая характеристика штамма A/chicken/Moscow/2/2007/H5N1 из очага эпизоотии высокопатогенного гриппа А среди сельскохозяйственных птиц в Подмосковье (февраль 2007 г.) // Вопр. вирусол. — 2007. — № 6. — С. 40–47.
7. *Щелканов М.Ю., Власов Н.А., Киреев Д.Е. и др.* Клинические признаки заболевания у птиц, вызванного высокопатогенными вариантами вируса гриппа H5N1 в эпицентре эпизоотии на юге Западной Сибири (июль 2005 г.) // Журн. инф. патол. — 2005. — № 3–4. — С. 121–124.
8. *Abbate R., Di Giuseppe G., Maronelli P. et al.* Knowledge attitude and practices of avian influenza, poultry workers, Italy // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — V. 12. — P. 1762–1765.
9. *Alexander D.J.* A review of avian influenza in different bird species // Vet. Microbiol. — 2000. — V. 74. — P. 3–13.
10. *Alexander D.J., Capua I., Koch G.* Highly pathogenic Avian influenza outbreaks in Europe, Asia, and Africa since 1959 // In: Avian influenza / Ed. D.E. Swayne. — Oxford: Blackwood Publ., 2008. — Ch. 9. — P. 217–238.
11. *Arzey G.G., Kirkland P. D., Arzey K.E. et al.* Influenza virus A (H10N7) in chickens and poultry abattoir workers, Australia // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — P. 814–816.
12. *Brown I.H.* Summary of Avian influenza activity in Europe, Asia, Africa and Australia // Avian. Dis. — 2010. — V. 54 (Suppl. 1). — P. 187–193.
13. *Capua I., Cattoli G., Terregino C. et al.* Avian Influenza in Italy 1997–2006 // In: Avian Influenza / Eds. H. Klenk, M.N. Matrosovich, J. Stech. — Basel: Karger, 2008. — P. 59–70.
14. *Chen H., Bu Z., Wang J.* Epidemiology and control of H5N1 avian influenza in China // In: Avian Influenza / Eds. H. Klenk, M.N. Matrosovich, J. Stech. — Basel: Karger, 2008. — P. 27–40.
15. *Fasina F.O., Bischops P.R., Ibironke A.A. et al.* Avian influenza risk perception among poultry workers, Nigeria // Emerg. Intect. Dis. — 2009. — V. 15. — P. 616–617.
16. *Gaidet N., Capelle J., Takekawa J.Y. et al.* Potencial spread of highly pathogenic avian influenza H5N1 by wild fowl dispersal ranges and rates determined from large-scale satellite telemetry // J. Appl. Ecol. — 2010. — V. 47. — P. 1569–1179.
17. *Harder T.C., Teuffert J., Starick E. et al.* Highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) in frozen duck carcasses, Germany, 2007 // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — P. 272–279.
18. *Indriani R., Samaan G., Gultom A. et al.* Environmental sampling for avian influenza, virus A (H5N1) in live-bird markets, Indonesia // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — P. 1889–1895.
19. *Kaleta E.F., Riilke P.A.* The begining and spread of Fowl Plage (H7 high pathogenic Avian influenza) across Europe and Asia (1878–1955) // In: Avian Influenza / Ed. D.E. Swayne. — Oxford: Karger Publ, 2008. — Ch. 7. — P. 145–189.
20. *Kim J.H., Lo F.K., Chenk K.K. et al.* Knowledge of avian influenza (H5N1) among poultry workers, Hong Kong, China // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — V. 17. — P. 2319–2321.
21. *Krushinskie E.A., Smeltzer M., Klein P. et al.* Mass depopulation as an effective measure for disease control purposes // In: Avian Influenza / Ed. D.E. Swayne. — Oxford: Karger Publ, 2008. — Ch. 14. — P. 309–332.
22. *Kou Z., Li Y., Yin Z. et al.* The surveyof H5N1 flu virus in wild birds in 14 provinces of China from 2004 to 2007 // PLoS ONE–2009. — № 4: P. e6926.
23. *Billaud J., Motleh J. et al.* Knowledge attitudes and practices regarding avian influenza (H5N1), Afghanistan // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — P. 1459–1461.
24. *Li Y., Liu L., Zhang Y. et al.* New avian influenza virus (H5N1) in wild birds, Qinghai, China // Emerg. Infect Dis. — 2011. — V. 17. — P. 265–267.
25. *Li Y., Shi J., Zhong G. et al.* Continued evolution of H5N1 influenza viruses in wild birds, domestic poultry and humans in China from 2004 to 2009 // J. Virol. — 2010. — V. 84. — P. 8389–8397.
26. *Lvov D.K., Shchelkanov M.Y., Prilipov A.G. at al.* Evolution of highly pathogenic avian Influenza H5N1 virus in natural ecosystems of Northern Eurasia (2005–2008) // Avian Dis. — 2010. — P. 54. — 98.
27. *Lvov D.K., Kaverin N.V.* Avian influenza in Northern Eurasia // In: Avian influenza / Eds. H.D. Klenk,

M.N. Matrosovich, J. Stech. — Basel: Karger, 2007. — P. 41–58.
28. *Mettenleiter T.C.* Avian influenza // Rev. Sci. Tech. off. Inc. Epiz. — 2009. — V. 28. — P. 203–217.
29. *Newman S.H., Iversen S.A., Takekawa J.A. et al.* Migration of whooper swans and outbreaks of highly pathogenic avian influenza H5N1 virus in eastern Asia // PLoS ONE. — 2009. — P. e5729.
30. *Osterhaus A.D.M.E., Munster V.Y., Foucher R.M.M.* Epidemiology of Avian Influenza // In: Avian influenza / Eds. H.D. Klenk, M.N. Matrosovich, J. Stech. — Basel: Karger, 2007. — P. 1–10.
31. *Pantin-Jackwood M.J., Suarez D.L. et al.* Age at infection affects the pathogenicity of Avian highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses in ducks // Virus Res. — 2007. — V. 130. — P. 151–161.
32. *Salzberg S.L., Kingsford C., Cattoli C. et al.* Genome analysis linking recent European and African influenza (H5N1) viruses // Emerg. Infect. Dis. — 2007. — V. 13. — P. 713–718.
33. *Scholtissek C.* History of research of avian influenza // In: Avian influenza / Eds. H.D. Klenk, M.N. Matrosovich, J. Stech. — Basel: Karger, 2007. — P. 101–117.
34. *Sims L.D., Brown I.H.* Multicontinental epidimic of H5N1 HPAI virus (1996–2007) // In: Avian influenza / Ed.: D.E. Swayne. — Oxford: Blackwood Publ., 2008. — Ch. 11. — P. 251–286.
35. *Slemons R.D., Brugh M.* Influenza // In: Handbook of Zoonoses. Section B: Viral / Eds. G.W. Beran, J.H. Steele. — 2nd ed. — Boca Raton: CRC Press, 1994. — P. 385–395.
36. *Smith G.L., Vijaykrishna D., Ellis T.M. et al.* Characterization of avian influenza viruses (H5N1) from wild birds, Hong Kong. 2004–2008 // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — V. 15. — P. 402–407.
37. *Sonnberg S., Phommachanh P., Neipospos T.S.P. et al.* Multiple introductions of Avian Influenza viruses (H5N1), Laos, 2009–2010 // Emerg. Infect. Dis. — 2012. — V. 18. — P. 1139–1143.
38. *Spackman E., Suarez D.L., Senne D.* Avian influenza diagnostics and surveillance methods // In: Avian influenza / Ed. D.E. Swayne. — Oxford: Blackwood Publ., 2008. — Ch. 13. — P. 299–308.
39. *Swayne D.E.* Changing face of avian influenza ecology and its control: from wild birds to poultry and back again // In: Materials of 15th World Veterinary Congr. Beijing. China. — Beijing, 2007. — P. 98–104.
40. *Swayne D.E.* High pathogenic Avian influenza in the Americas // In: Avian influenza / Ed. D.E. Swayne. — Oxford: Blackwood Publ., 2008. — Ch. 8. — P. 191–216.
41. *Swayne D.E.* Avian influenza control strategies // In: Avian influenza / Ed. D.E. Swayne. — Oxford: Blackwood Publ., 2008. — Ch. 12. — P. 287–298.
42. *Swayne D.E., Kapczynski D.R.* Vaccines, vaccination and immunology for Avian Influenza viruses in poultry // In: Avian influenza / Ed. D.E. Swayne. — Oxford: Blackwood Publ., 2008. — Ch. 19. — P. 407–452.
43. *Thomas C., Swayne D.E.* Thermal inactivation of H5N1 high pathogenicity influenza virus in naturally infected chicken meat // J. Food Protection. — 2007. — V. 70. — P. 674–680.
44. *Wang G., Zhan D., Li L. et al.* H5N1 avian influenza re-emergence of lake Qinghai: phylogenetic and antigenic analyze of the newly isolated viruses and roles of migratory birds in virus circulation // J. Gen. Virol. — 2008. — V. 89. — P. 697–702.
45. *WHO*/OIE/FAO Evolution Working Group. Continued evolution of highly pathogenic avian Influenza A (H5N1): updated nomenclature // In: Influenza and other respiratory viruses. — Blackwell Publ. Ltd., 2011. — P. 1–5.
46. *Werner O., Harder I., Veits J. et al.* Avian influenza outbreak in Germany — development of new avian vaccines // In: H.-D. Klenk in Germany-development of hew avian vaccines. Avian Influenza / Eds. H. Klenk, M.N. Matrosovich, J. Stech. — Basel: Karger, 2008. — P. 71–87.
47. *Xu X.K., Subbarao N.J., Cox N.J. et al.* Genetic characterization of the pathogenic influenza A/Goose/1/96/(H5N1) virus: simi clarity of its agglutinine gene to those of H5N1 viruses from the 1997 outbreak in Hong Kong // Virology. — 1999. — V. 26. — P. 15–19.
48. *Yen H.L.* H5N1 in Asia // In: Avian influenza / Eds. H.D. Klenk, M.N. Matrosovich, J. Stech. — Basel: Karger, 2007. — P. 11–26.

2.4.2.13. Вирусный гепатит утят (см. пар. 1.2.2.3.4)

(*Норкина С.Н., Гребенникова Т.В., Плотников В.А., Алипер Т.И.*)

Этиология. Гепатит утят — это быстрораспространяющаяся вирусная инфекция утят, приводящая к большой смертности. Гепатит утят вызывается тремя различными вирусами. Они называются вирусами гепатита утят (ВГУ) типа I, II и III.

Самым распространённым вирусом является ВГУ-I (*Picornaviridae*, *Avihepatovirus*), который вызывает высоконтагиозную болезнь утят, сопровождающуюся поражением печени. Во внешнюю среду вирус выделяется с калом и носовыми истечениями и быстро распространяется среди всех чувствительных утят однонедельного возраста в стаде, вызывая смертность среди потомства до 90% [7].

ВГУ-I обладает высокой устойчивостью к эфиру и хлороформу, сравнительно стабилен при нагревании. При нагревании до 50 °С вирус сохраняет инфекционность в течение 60 мин. При температуре 62 °С вирус инактивируется в течение 30 мин, при 4 °С сохраняет патогенные свойства в течение 2 лет, а при –20 °С — больше 9 лет. При pH 3,0 вирус сохраняет инфекционность в течение 9 ч, но при экспозиции 48 ч титр вируса снижается. Растворы 1% формальдегида или каустической соды инактивируют вирус за 2 ч при 15–20 °С, 3% хлорамин — за 5 ч.

ВГУ-II поражает утят в возрасте 1–6 нед. и вызывает патологические изменения, схожие с ВГУ-I. Вирус относится к сем. *Astroviridae* и известен как астровирус утят 1. Вирус устойчив к хлороформу. Не теряет инфекционные свойства при 50 °С в течение 1 ч. Не размножается на утиных и куриных культурах клеток [11].

ВГУ-III также поражает печень утят, но менее вирулентен, чем ВГУ-I. ВГУ-III является астровирусом утят 2 из сем. *Astroviridae*. Вирус устойчив к хлороформу и выдерживает pH 3,0. При температуре 50 °С в присутствии $MgCl_2$ вирус теряет патогенные свойства.

Эпизоотология. Болезнь встречается в странах с развитым промышленным производством.

ВГУ-I был изолирован в Северной Америке, Европе и Азии. Болезнь поражает утят в течение 1-й недели жизни, и смерть наступает очень быстро после проявления симптомов. На фермах, охваченных данной инфекцией, смертность достигает 95% [2].

ВГУ-II был обнаружена только в Англии. Вспышки болезни на поражённых фермах часто носили спорадический характер. Вирусы поражали одни группы уток и не оказывали воздействия на другие. Утки — единственный вид, который оказался чувствительным к ВГУ-II. До настоящего времени не выявлено никаких природных резервуаров и носителей вируса [12].

Болезнь, вызванная ВГУ-III, была зарегистрирована только на территории США. Болезнь протекала легче в сравнении с инфекцией ВГУ-I, и смертность редко превышала 30% [5].

Патогенез. Через 18–20 ч после инфицирования вирус локализуется в печени, почках, селезёнке, малом кишечнике, поджелудочной железе, сердце. В процессе заболевания происходят пролиферация гранулоцитов в различных органах, очаговый некроз печени. В клетках печени случайный распад гликогена. Спустя 24 ч после инфицирования происходит обширный некроз клеток.

В селезёнке регрессивные изменения отмечаются начиная с 6-го часа после инфицирования. К 24 ч развивается некроз. В ядрах плазматических клеток образуются дегенеративные изменения, вызванные вирусом [10].

Клиническая картина. Инкубационный период ВГУ-I — 18–48 ч. У инфицированных утят проявляются апатия, малоподвижность, нарушение координации, потеря аппетита. Через 6–12 ч после клинических признаков развивается тоническое сокращение мышц спины и шеи с запрокидыванием головы, а затем наступает гибель утят. У уток старше 7-недельного возраста болезнь может протекать бессимптомно. Уровень смертности может достигать 95% [4] и максимума в течение 1 нед. после проявления клинических признаков.

Клиническое течение болезни, вызванной ВГУ-II, сходное с инфекцией ВГУ-I. Болезнь развивается у утят, вакцинированных против ВГУ-I.

Инфекция, вызванная ВГУ-III, проявляется у утят, иммунных к ВГУ-I. Клиническая картина легче и смертность не превышает 30% [9].

Патологические изменения. Патологические изменения, вызванные ВГУ всех трёх типов, одинаковые. Характерными для заболевания являются изменения в печени. Печень увеличена, множество точечных или пятнистых кровоизлияний, неравномерно окрашена. Селезёнка иногда увеличена и гиперемирована. Во многих случаях почки вздуты и кровенаполнены. Микроскопические изменения в печени характеризуются обширным некрозом гепатоцитов и гиперплазией желчных каналов [13].

Диагностика. Предположительный диагноз ставится на основании клинических и патологоанатомических признаков. ВГУ-I изолируют

на утиных эмбрионах, однодневных утятах, а также культурах клеток, полученных из печени утят. Диагноз подтверждается серологическими исследованиями с применением РН и РДПА, инокуляции восприимчивых и иммунизированных утят, а также ОТ-ПЦР. ВГУ-{II, III} не нейтрализуются антисывороткой против ВГУ-I.

ВГУ-II может быть изолирован многократными пассажами в аллантоисную полость РКЭ или эмбрионов уток. Диагноз подтверждается с помощью РН и ОТ-ПЦР [9].

Для выделения ВГУ-III инокулируют в хорион-аллантоисную полость развивающиеся 10-дневные эмбрионы утят. Выделенный вирус идентифицируется в РН, МФА и ОТ-ПЦР [9].

Контроль и профилактика. Эффективного лечения гепатита утят нет. Контроль осуществляется применением вакцин: племенных уток прививают «живыми» вакцинами с аттенуированными штаммами ВГУ-{I..III} 2–3 раза (за 12, 8 и 4 нед.) перед началом яйцекладки для формирования пассивного иммунитета у потомства [6]. Также рекомендуется вводить «живые» вакцины аттенуированных штаммов ВГУ-I и ВГУ-II подкожно или внутримышечно однодневным утятам для защиты от болезни утят во время их высокой восприимчивости [1]. Иммунный статус привитых птиц систематически контролируют с помощью серологических методов и в случае снижения защитных титров птиц подвергают ревакцинации.

Также применяют инактивированные вакцины у птиц в возрасте 8, 16, 22 нед. [3]. Помимо вакцин, в качестве профилактического средства гепатита утят применяют сыворотки реконвалесцентов [8].

Литература

1. *Asplin F.D.* Duck hepatitis. Vaccination against two serological types // Vet. Rec. — 1965. — V. 77. — P. 1529–1530.
2. *Baxendale W., Mebatsion T.* The isolation and characterization of Astroviruses from chickens // Avian Pathol. — 2004. — V. 33. — P. 364–370.
3. *Crighton G.W., Woolcock P.R.* Active immunisation of ducklings against duck virus hepatitis // Vet. Rec. — 1978. — V. 102. — P. 358–361.
4. *Guerin J.-L., Albaric O.* A duck hepatitis virus type I is agent of pancreatitis and encephalitis in Muscovy duckling // In: Proceedings of the 147-th American Veterinary Medicine Association / 50-th American Association of Avian Pathologists Conference (Washington, USA; July 14–18, 2007). — Abs. 4585.
5. *Haider. S.A., Calnek. B.W.* In-vitro isolation, propagation and characterisation of duck hepatitis virus type III // Avian Dis. — 1979. — V. 23. — P. 715–729.
6. *Kim M.-C., Kim M.-J.* Development of duck hepatitis A virus type 3 vaccine and its use to protect ducklings against infections // Vaccine. — 2009. — V. 27. — P. 6688–6694.
7. *McNulty M.S.* Picornaviridae // In: Poultry Diseases / Ed. F. Jordan, M. Pattison, W.B. Saunders. — 5th ed. — London, 2001. — P. 305–318.
8. *Tripathy D.N., Hanson L.E.* Impact of oral immunisation against duck viral hepatitis in passively immune ducklings // Prev. Vet. Med. — 1986. — V. 4. — P. 355–360.
9. *Todd D., Smyth V.J.* Identification of chicken enterovirus-like viruses, duck hepatitis virus type 2 and duck hepatitis virus type 3 as Astroviruses // Avian Pathol. — 2009. — V. 38. — P. 21–30.
10. *Woolcock P.R.* An assay for duck hepatitis virus type I in duck embryo liver cells and a comparison with other assays // Avian Pathol. — 1986. — V. 15. — P. 75–82.
11. *Woolcock P.R., Crighton G.W.* Duck virus hepatitis: the effect of attenuation on virus stability in ducklings // Avian Pathol. — 1981. — V. 10. — P. 113–119.
12. *Woolcock P.R.* Duck hepatitis // In: Diseases of poultry. — Ames: Iowa State University Press, 1991. — P. 343–354.
13. *Woolcock P.R.* Duck hepatitis // In: Diseases of Poultry / Eds. Y.M. Saif, A.M. Fadly. — 12th ed. — Blackwell Publ., 2008. — P. 373–384.

2.4.2.14. Чума уток (вирусный энтерит уток) (см. пар. 1.2.1.2.2) (*Норкина С.Н., Гребенникова Т.В., Дудникова Е.К., Алипер Т.И.*)

Этиология. Чуму уток вызывает вирус GaHV-1 из рода *Alphaherpesvirus* сем. *Herpesviridae*. Существуют различия вирулентности штаммов данного вируса, хотя в антигенном и иммунологическом отношении штаммы идентичны [7]. Вирус отличается иммунологически от других вирусов птиц, в том числе от вирусов чумы кур, ньюкаслской болезни и гепатита уток [12], а также от вирусов герпеса [15].

Вирус выделяется во внешнюю среду с экскрементами, в организм проникает с инфицированной водой и кормом через нос, клоаку и повреждения кожи. Во внешней среде возбудитель малоустойчив, быстро инактивируется под действием дезинфектантов, но долго сохраняется в воде, которая является естественной средой передачи вируса.

При нагревании до 50 °С возбудитель теряет инфекционность в течение 90–120 мин, а при 56 и 60 °С — в течение 10 мин. Хорошо сохраняет инфекционные свойства при –20 °С. Инактивируется при pH 3 и менее, а также при pH 11 и выше. Вирус чувствителен к эфиру, хлороформу, трипсину, хемотрипсину и панкреотической липазе.

Вирус чумы уток не является гемагглютинирующим [6] и гемадсорбирующим [5] агентом. В присутствии комплемента антитела на вирус чумы уток способны вызывать лизис инфицированных фибробластов утиного эмбриона [10]. Вирус обладает способностью образовывать бляшки в клеточных культурах [5].

Эпизоотология. Сезонность данного заболевания не выявлена, однако было замечено, что оно чаще связано с резким изменением погоды. Стационарность болезни определяется широким распространением возбудителя во внешней среде и достаточно продолжительным носительством возбудителя.

К вирусу восприимчивы многие виды домашних уток [6, 11]. Естественные инфекции также отмечаются у домашних гусей [8] и лебедей-шипунов [9]. Источник возбудителя — больная и переболевшая птица, выделяющая вирус с фекалиями и истечениями из клюва и глаз. Заражение происходит при контакте здоровой птицы с больной, а также через контаминированные вирусом корма, воду и воздух. Факторами передачи вируса могут быть необеззараженные яйца, пух, инвентарь, транспортные средства. Механическими переносчиками возбудителя могут стать собаки, кошки, грызуны и клещи. Вспышки заболевания у домашней птицы часто связаны с присутствием в водоёмах диких водоплавающих птиц [11].

Восприимчивость у птиц разных пород неодинакова, но при этом взрослые и молодые утки одной породы заболевают с одинаковой частотой.

Патогенез данного заболевания изучен недостаточно. При проникновении в организм вирус начинает размножаться в эндотелии мелких кровеносных сосудов, вызывает нарушение целостности их стенок, что приводит к развитию геморрагического диатеза. Накопление вируса происходит в пищеводе, клоаке и паренхиматозных органах, обусловливая в них дистрофические изменения. В процессе заболевания также поражаются лимфоидные органы, где вирус вызывает нарушение структуры лимфоцитарных и ретикулярных клеток [3].

Клиническая картина. Эпизоотия возникает внезапно, падеж бывает без симптомов. Иногда гибели предшествуют депрессия и слабость. Инкубационный период составляет в основном 3–7 сут. После появления симптомов болезни смерть наступает в течение 1–5 сут. Если заболевание возникло в хозяйстве впервые, то оно очень быстро распространяется в стаде и сопровождается высокой смертностью птицы и резким снижением продуктивности. Наиболее характерный клинический признак — водянистый понос. Острое течение развивается примерно через 10 сут после заражения и проявляется тяжёлым угнетением, отказом от корма, сильной жаждой, конъюнктивитом, ринитом, диареей, нарушением координации движения, при этом нередко отмечаются полупараличи крыльев. Через некоторое время симптомы могут исчезнуть, но затем появляются вновь, и через 4–15 сут наступает гибель. Погибает почти вся заболевшая птица. Выздоровление наблюдается редко. В стационарно неблагополучных хозяйствах при наличии частично невосприимчивых к заболеванию особей клинические признаки стёртые. Отмечается депрессия, слабость и скачкообразная смертность. В таких хозяйствах наибольший отход наблюдается среди молодняка. Общая смертность домашних уток колеблется в пределах 5–100%.

Патологические изменения. При вскрытии обнаруживают множественные разлитые и точечные кровоизлияния в сердце, печени, почках, поджелудочной железе, серозных обо-

лочках и слизистой пищеварительного тракта. Реже у переболевшей птицы отмечают отёк подкожной клетчатки и выпот в перикарде, гиперемию в лёгких, дегенерацию и некротические очаги в печени и дифтерические налеты на слизистой оболочке кишечника и пищевода. Микроскопические изменения характеризуются эозинофильными внутриклеточными и цитоплазматическими включениями в эпителиальных клетках [16].

Диагностика. Предварительный диагноз можно поставить на основе макроскопических и гистопатологических поражений. Диагноз подтверждается серологическими исследованиями методом РН, в которой используются фибробласты утиного эмбриона [18], реакции обратной пассивной ГА [4] и ИФА [19]. Первичное выделение вируса может быть проведено на чувствительных однодневных утятах или 9–14-дневных развивающихся утиных эмбрионах. Характерные поражения и смерть утят позволяют говорить о наличии чумы уток.

Контроль и профилактика. Специфического лечения болезни не существует. Профилактика достигается содержанием чувствительной птицы в условиях, свободных от вируса. Доказана эффективность контроля болезни с помощью смены поголовья, улучшения санитарных условий и дезинфекции помещений. Кроме того, необходимым моментом профилактики является мера по предотвращению распространения вируса свободно текущей водой.

Контроль и профилактика осуществляются применением вакцин из аттенуированных штаммов вируса [2]. При иммунизации формируется активный иммунитет продолжительностью 3–4 мес., который индуцирует защиту по принципу интерференции, что позволяет быстро оборвать начавшуюся инфекцию. Вакцина вводится утятам в возрасте старше 2 нед. подкожно или внутримышечно. Обычно подвергают вакцинации маточное поголовье. Птицу, содержащуюся более года, подвергают ежегодной повторной вакцинации. Вакцинный штамм не распространяется контактно. Вероятно, вакцинированная птица не выделяет вакцинный вирус в степени, достаточной для контактной иммунизации [7, 17].

В 1980-х годах был выделен непатогенный, иммуногенный штамм вируса чумы уток, пригодный как для активной, так и пассивной их иммунизации [13].

Литература

1. *Antal Z.* Single oligonucleotide nested PCR: a rapid method for the isolation of genes and their flanking regions from expressed sequence tags // Curr. Genet. — 2004. — № 46. — P. 240–246.
2. *Butterfield W.K., Dardiri A.H.* Serologic and immunologic response of ducks to inactivated and attenuated duck plague virus // Avian Dis. — 1969. — №.13. — P. 876–887.
3. *Guiping Y., Anchun C.* Preliminary Study on Duck Enteritis Virus-Induced Lymphocyte Apoptosis in vivo // Avian Diseases. — 2007. — V. 51. –№ 2. — P. 546–549.
4. *Deng M.Y., Burgess E.C., Yuill T.M.* Detection of duck plague virus by reverse passive hemagglutination test // Avian Dis. — 1984. — № 28. — P. 616–628.
5. *Dardiri A.H., Hess W.R.* A plaque assay for duck plague virus // Can. J. Comp. Med. Vet. Sci. — 1968. — № 32. — P. 505–510.
6. *Jansen J.* Duck plague // Brit. Vet. J. — 1961. — № 117. — P. 349–356.
7. *Jansen J.* Duck plague // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 1968. — № 152. — P. 1009–1016.
8. *Jansen J., Wemmenhove R.* Duck plague in domesticated geese (anser) // Tijdschr Diergeneeskd. — 1965. — № 90. — P. 811–815.
9. *Keymer I.F., Gough R.E.* Duck virus enteritis (Anatid herpesvirus infection) in mute swans (Cygnus olor) // Avian Pathol. — 1986. — № 15. — P. 161–170.
10. *Lam K.M.* Antibody-and complement-mediated cytolysis against duck-enteritis-virus-infected cells // Avian Dis. — 1984. — № 28. — P. 1125–1129.
11. *Leibovitz L., Hwang J.* Duck plague in American Anseriformes // Bull. Wild. Dis. Assoc. — 1968. — № 4. — P. 13–14.
12. *Levine P.P., Fabricant J.* A hitherto-undescribed virus disease of ducks in North America // Comell. Vet. — 1950. — № 40. — P. 71–86.
13. *Lin W., Lam K.M., Dark W.E.* Active and passive immunization of ducks against duck viral enteritis // Avian Dis. — 1984. — № 28. — P. 968–977.
14. *Liu F.Y., Ma B.* Characterization of the gene encoding glycoprotein C of duck enteritis virus // Virus Genes. — 2008. — № 37. — P. 328–332.
15. *Roisman B., Carmicheal. E.* Herpesviridae: Definition, provisional nomenclature, and taxonomy // Intervirology. — 1981. — № 16. — P. 201–217.
16. *Tantaswasdi U., Wattanavijam W.* Light immunofluorescent and electron microscopy of duck virus

enteritis (duck plague) // Jpn. J. Vet. Sci. — 1988. — № 50. — P. 1150–1160.
17. *Toth T.E.* Active immunization of white pekin ducks against ducks against duck virus enteritis (duck plague) with modi-fied-live virus vaccine: serologic and immunologic response of breeder ducks // Amer. J. Vet. Res. — 1971. — № 32. — P. 75–81.
18. *Wolf K., Burke C.N., Quimby M.C.* Duck viral enteritis: Microtiter plate isolation and neutralization test using the duck embryo fibroblast cell line // Avian Dis. — 1874. — № 18. — P. 427–434.
19. *Ying W., Anchun C.* Serologic detection of duck enteritis virus using an indirect ELISA based on recombinant UL55 protein // Avian Dis. — 2011. — V. 55. — № 4. — P. 626–632.
20. *Zhao Y., Wang J.W.* Molecular analysis of duck enteritis virus US3, US4, and US5 gene // Virus Genes. — 2009. — № 38. — P. 289–294.
21. *Zhao Y., Wang J.W.* Characterization of Duck Enteritis Virus US6, US7 and US8 Gene // Intervirology. — 2010. — V. 53. — № 3. — P. 141–145.

2.4.2.15. Метапневмовирусная инфекция птиц (ринотрахеит индеек, синдром опухшей головы) (см. пар. 1.2.2.1.2) (*Норкина С.Н., Гребенникова Т.В., Алипер Т.И.*)

Этиология. Метапневмовирусная инфекция птиц — общее название двух сходных по клиническим признакам респираторных синдромов, которые наблюдаются у разных видов птицы; у индеек — ринотрахеит (turkey rhinotracheitis — TRT), у кур и цыплят — синдром опухшей головы (swollen head syndrome — SHS). Это вирусное респираторное заболевание, характеризующееся воспалительными процессами верхних дыхательных путей, инфраорбитальных синусов, сопровождающееся затруднённым дыханием, чиханием, хрипами, назальными выделениями [1–3, 8, 14].

Метапневмовирусы птиц относятся к сем. *Paramyxoviridae* подсем. *Pneumovirinae* роду *Metapneumovirus* [14, 18].

Этот вирус активен в пределах pH 4,5–9,0, неустойчив к действию высоких температур. Вирус термочувствителен (к заморозке и оттаиванию), неустойчив при pH 3 [5, 11]. Препараты, содержащие различные органические кислоты и альдегиды, были способны инактивировать вирус *in vitro* в пределах 15 мин при концентрации 0,5%. Дезинфектанты (соединения четырехзамещённого аммония, этанол, йодоформ, производные фенола, бигуанид, хлорная известь) активно снижали жизнеспособность вируса. По последним данным, метапневмовирус птиц выживает до 72 ч на большинстве поверхностей разных предметов [19].

Все существующие штаммы метапневмовируса птиц были классифицированы на 4 подтипа: A..D [4, 8, 9, 11, 14, 15]. Подтип С доминирует в США, в то время как подтипы А, В и D обнаруживают главным образом в Европе. В России заболевание регистрировали с 1995 г. Отмечены случаи возникновения метапневмовирусной инфекции птиц на птицефабриках многих административно-географических регионов Российской Федерации, чаще всего в бройлерных хозяйствах, преимущественно у кур родительских стад [1, 2]. Отмечается тенденция к увеличению случаев обнаружения АТ к метапневмовирусу птиц у яичных пород птиц, причём обычно без клинического проявления [1].

Эпизоотология. Источником инфекции является больная птица. Возбудитель передаётся воздушно-капельным путём. Существует возрастная зависимость заражения индеек метапневмовирусом птиц. Инфекционная природа заболевания была установлена путём контакта от инфицированных птиц к восприимчивым индюшатам, от дикой птицы к индейке. Вирус может передаваться при непосредственном контакте среди индюшат в течение 9 сут после инфицирования. В стаде птиц болезнь быстро распространяется, и за 2–3 сут птичник оказывается полностью заражённым. Отмечены случаи заражения птиц путём непрямого контакта с обслуживающим персоналом, оборудованием, предметами ухода, через питьевую воду, трупы птиц, навоз, кровососущих насекомых. Допускается малая вероятность трансовариальной передачи вируса. Выявлена сезонность вспышек заболевания, что совпадает с периодами миграции диких птиц и свидетельствует о передаче вируса от диких и синантропных птиц. Подтверждением этого было выделение РНК метапневмовируса птиц из носовых ходов пой-

манных воробьёв, гусей, ласточек и скворцов [3, 14].

Патогенез. Через 96 ч после экспериментального назального заражения индеек метапневмовирусом птиц происходит полная потеря подвижности ресничек эпителия в трахее [12]. Антиген вируса обнаруживали в эпителии яйцевода вплоть до 9-х суток после инфицирования [16].

Клиническая картина. Основные клинические признаки — респираторные симптомы: хрипы, чихания, носовые выделения, конъюнктивиты, опухание подглазничных синусов и подчелюстные отёки. Заболеваемость среди птиц всех возрастов достигает 100%. Смертность в основном наблюдается среди молодняка 7–10 сут и колеблется от 4 до 90%. Во время заболевания птица вялая, плохо поедает корм. Клиническими признаками метапневмовирусной инфекции у бройлеров является опухание периорбитальных и подглазничных синусов, искривление шеи, дезориентация и депрессия, гнойный отит, а также истощение, замедление роста, анемия. У кур-несушек в период через 4–11 сут после заражения наблюдают диарею зеленовато-коричневого цвета, отмечают нервные явления в виде шаткой походки. Болезнь неизменно сопровождается снижением яйценоскости. У индеек болезнь характеризуется кашлем, чиханием, выделениями из носа и опуханием синусов, снижением продуктивности и качества яиц [3, 14, 15].

Патологические изменения. Поражения наблюдали через 7 сут после инфицирования как у индеек, так и у кур. При патологоанатомическом вскрытии можно обнаружить отёчность соединительной ткани головы, серозно-гнойное воспаление носовых ходов и синусов, а также хронические энтериты, аэросаккулиты, перитониты и воспаления яичников. Встречаются выпотевания фибрина или крови в подкожную клетчатку, которые придают голове синевато-зелёный цвет. В клетках реснитчатого эпителия носовой полости и трахеи были отмечены цитоплазматические эозинофильные включения. Поражения репродуктивных органов у кур проявляются в виде желточных перитонитов, деформированных яиц, инволюции яичников и яйцеводов. Вторичные бактериальные инфекции провоцируют поражения в виде гепатитов, перикардитов, аэросаккулитов, пери- и эпикардных склеиваний, пневмоний и артритов [3].

Диагностика. Диагноз на метапневмовирусную инфекцию птиц устанавливают на основании лабораторных исследований с учётом эпизоотологических данных, клинических признаков и патологоанатомических изменений. Во многих странах мира разработаны и применяют методы диагностики метапневмовируса птиц с помощью ПЦР в различных модификациях с последующим рестрикционным анализом или секвенированием, а также дифференциацией с помощью типоспецифических праймеров, способных дифференцировать подтипы метапневмовируса птиц [4, 8, 9, 13].

Метапневмовирус птиц может быть выявлен с помощью МФА [20] и ОТ-ПЦР [9, 10].

Для обнаружения АТ к метапневмовирусу птиц используют РН [8, 11] или твердофазный ИФА [1, 2, 6, 8, 11]. Нейтрализующие АТ в сыворотках обнаруживают на 5-е сутки после появления клинических признаков, а на 13-е сутки титры в ИФА достигают максимального уровня.

Контроль и профилактика. Для специфической профилактики метапневмовирусной инфекции птиц широко используют живые и инактивированные вакцины, которые применяют, как правило, комплексно [5, 11]. Стратегия иммунизации сходна с иммунопрофилактикой ИБК. Отмечена интерференция между вирусом ИБК и метапневмовирусом птиц — первый угнетает репликацию второго в трахее. Это имеет принципиальное значение при составлении программ вакцинопрофилактики [7].

Альтернативные подходы к специфической профилактике — конструирование векторных, клонированных и ДНК-вакцин. Разработаны генно-инженерные системы получения инфекционных клонов метапневмовируса птиц, позволяющие модифицировать любой ген или участок генома вируса. Перспективность этих достижений заключается в возможности создания новых вакцин путём аттенуации вирусов с помощью очень точной модификации генома [21].

Литература

1. *Ирза В.Н., Оковытая Т.В.* Серологический мониторинг по птичьему пневмовирусу (Avian Pneumovirus — APV) в России // В сб.: Матер. конф. по птицеводству. — Зеленоград, 2003. — С. 222–223.
2. *Хлебовец З.Б., Пронин А.С. и др.* Выявление и типирование метапневмовирусов птиц в Российской Федерации // В сб.: Тр. Фед. центр. охр. здоровья животных. — Владимир, 2007. — Т. 5. — С. 317–325.
3. *Alkhalaf A.N., Ward L.A. et al.* Pathogenicy, transmissibility, and tissue distribution of avian pneumovirus in turkey poults // Avian Dis. — 2002. — V. 46. — P. 650–659.
4. *Bayon-Auboyer M.H., Arnauld C. et al.* Nucleotide sequences of the F, L and G protein genes of two non-A/non-B avian pneumoviruses (APV) reveal a novel APV subgroup // J. Gen. Virol. — 2000. — V. 81. — P. 2723–2733.
5. *Catelli E., Cecchinato M. et al.* Demonstration of loss of attenuation and extended field persistence of a live avian metapneumovirus vaccine // Vaccine. — 2006. — V. 24. — № 42–43. — P. 6476–6482.
6. *Chiang S.J., Dar A.M. et al.* A modified enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of avian pneumovirus antibodies // J. Vet. Diagn. Invest. — 2000. — V. 12. — P. 381–384.
7. *Cook J.K.A., Huggins M.B. et al.* Infectious bronchitis virus vaccine interferes with the replication of avian pneumovirus vaccine in domestic fowl // Avian Pathol. — 2001. — V. 30. — № 3. — P. 233–242.
8. *Cook J.K.A.* Detection and differentiation of avian pneumoviruses (metapneumoviruses) // Avian Pathol. — 2002. — V. 31. — P. 117–132.
9. *Dar A.M., Tune K. et al.* PCR-based detection of an emerging avian pneumovirus in US turkey flocks // J. Vet. Diagn. Invest. — 2001. — V. 13. — P. 201–205.
10. *Falchieri M., Brown P.A., Catelli E. et al.* Avian metapneumovirus RT-nested-PCR: A novel false positive reducing inactivated control virus with potential applications to other RNA viruses and real time methods // J. Virol. Methods. — 2012. — V. 186. — № 1–2. — P. 171–175.
11. *Ganapathy K.* Avian metapneumovirus: diagnosis and prevention // World Poultry. — 2007. — V. 23. — № 5. — P. 35–37.
12. *Giraud P., Bennejean G. et al.* Turkey rhinotracheitis on a ciliostatic virus // Vet. Rec. — 1986. — V. 118. — P. 81.
13. *Guionie O., Toquin D. et al.* Laboratory evaluation of a quantitative real-time reverse transcription PCR assay for the detection and identification of the four subgroups of avian metapneumovirus // J. Virol. Methods. — 2007. — V. 139. — № 2. — P. 150–158.
14. *Hafez H.M., Hess M. et al.* Presence of avian pneumovirus type A in continental Europe during the 1980s // J. Vet. Med. B. — 2000. — V. 47. — № 8. — P. 29–33.
15. *Jirjis F.E., Noll S.L. et al.* Avian pneumovirus infection in Minnesota turkeys: experimental reproduction of the disease // Avian Dis. — 2000. — V. 44. — P. 222–226.
16. *Jirjis F.E., Noll S.L. et al.* Pathogenesis of avian pneumovirus infection in turkeys // Vet. Pathol. — 2002. — V. 39. — № 2. — P. 300–310.
17. *Kapczynski D.R., Sellers H.S.* Immunization of turkeys with a DNA vaccine expressing either the F or N gene of avian metapneumovirus // Avian Dis. — 2003. — V. 47. — P. 1376–1383.
18. *Kariuk N.M., Humphrey M., Lwamba M. et al.* Metapneumoviruses in birds and humans // Virus. Res. — 2003. — V. 91. — P. 163–169.
19. *Townsend E., Halvorson D.A., Nagaraja K.V. et al.* Susceptibility of an avian pneumovirus isolated from Minnesota turkeys to physical and chemical agents // Avian Dis. — 2000. — V. 44. — № 2. — P. 336–342.
20. *Usami Y., Usami Y., Mase M. et al.* Detection of antibodies to avian pneumovirus by a micro indirect immunofluorescentes // Avian Dis. — 1999. — V. 43. — P. 384–390.

2.4.2.16. Болезнь Держи (Derzsy's disease) (см. пар. 1.2.1.3.9) (*Норкина С.Н., Гребенникова Т.В., Алипер Т.И.*)

Болезнь Держи (вирусный гепатит гусей, гепатонефритный асцит, гусиный грипп, гусиный энтерит, инфекционный миокардит, парвовирусная инфекция гусей, чума гусей, язвенный некротический энтерит гусей) — вирусное высококонтагиозное заболевание гусят и мускусных утят, характеризующееся поражением ЖКТ, затруднением дыхания, конъюнктивитом, нарушением координации движения, прогрессирующим исхуданием и высокой летальностью.

Возбудитель вирусного энтерита гусят (ВЭГ) относится к сем. *Parvoviridae* подсем. *Parvovirinae* роду *Dependovirus* [15].

Вирус устойчив к воздействию эфира и хлороформа, стабилен при pH 3 в течение 1 ч при 37 °С. Остаётся инфекционным после прогревания при 65 °С в течение 30 мин. Но инфекционность исчезает после обработки 0,5% формальдегидом [14].

Эпизоотология. Заболевание широко распространено в странах, где развито промышленное гусеводство и утководство, в частности зарегистрировано в Великобритании, Венгрии, Вьетнаме, Германии, Дании, Израиле, Китае, странах бывшего Советского Союза, Польше, Франции, Японии и др. [10].

Основным источником возбудителя инфекции являются больные гусята и утята, выделяющие вирус во внешнюю среду с фекалиями и истечениями из носа и глаз. Заражение происходит алиментарным и респираторным путём. Возможна вертикальная передача инфекции через яйцо.

Факторами распространения возбудителя инфекции могут быть инфицированные корма, вода, инвентарь и одежда обслуживающего персонала.

Патогенез. Вирус попадает перорально с кормом, водой, прикрепляется к криптам слизистой оболочки кишечника, вызывая их отслоение и лизис, в дальнейшем проникает в кровь и разносится по всем органам. Вторичное поражение может локализоваться в лимфоидных органах. При поражении кишечника происходит слущивание эпителия слизистой оболочки. Максимальное выделение вируса с пометом больных гусят наблюдается с 3-х по 7-е сутки после заражения, затем постепенно уменьшается.

Течение и клиническая картина. Инкубационный период продолжается 2–6 сут и более.

При сверхостром течении болезни птица гибнет в течение нескольких часов без проявления клинических признаков. Некоторые гусята переболевают бессимптомно.

Острая форма болезни наблюдается у гусят в возрасте 6–10 сут, а у мускусных утят — 8–15 сут. Отмечают слабость, угнетение, отказ от корма, затруднённое дыхание и нарушение координации движения. Больные птицы собираются у источников тепла, пищат и не реагируют на звук. Нередко у них выпадает перо на шее и спине, появляются конъюнктивит и истечение из носа. На слизистой ротовой полости дифтероидные наложения. У некоторых гусят отвисает живот. Помет жидкий, водянистый, с фибринозными плёнками, иногда с примесью крови. В первые 5 дней после появления болезни 60–100% поголовья погибает. Эта форма болезни встречается в стадах птиц, свободных от парвовирусных АТ.

Подострое течение болезни наблюдают у молодняка в возрасте 2–5 нед., но чаще у гусят и утят в возрасте 15–21сут; длительность болезни — 7–14 сут. В 70–80% случаев наблюдается выздоровление, переболевшие птицы отстают в росте и развитии от своих сверстников.

Латентная форма встречается у утят 7-недельного возраста. Отмечаются резкое снижение аппетита, полная потеря перьев у 20–30% птиц, энтерит, прекращение роста, резкое снижение массы у 10–15% поголовья. Летальность до 12% [2].

Патологоанатомические изменения. У гусят 4–6-дневного возраста воспалительные изменения в кишечнике выражены сильнее, и в большинстве случаев обнаруживают катарально-фибринозный энтерит. Наряду с поражением кишечника наблюдают катаральный гастрит. Железистый желудок растянут, наполнен полужидким содержимым с примесью слизи; слизистая оболочка его гиперемированная, набухшая, покрыта слизью.

Мышца сердца дряблая, бледно-серого или серо-красного цвета. Печень набухшая, жёлтого, реже бледно-серого цвета, в отдельных участках гиперемирована, под капсулой встречаются пятнистые геморрагии. На разрезе рисунок долек сглажен. В других органах каких-либо резко выраженных изменений не обнаруживают.

У гусят в возрасте от 6 сут до 2 нед. патологоанатомические изменения более выражены. У павших гусят отмечают истощение, выделение из носовых отверстий и ротовой полости серозной или серозно-слизистой жидкости. Подкожная клетчатка и скелетная мускулатура у истощённых гусят суховатые. Иногда находят студневидные инфильтраты жёлтого, бледно-красного или бледно-розового цвета в подкожной клетчатке в области грудобрюшной полости и бедренных мышц; такого же характера инфильтраты обнаруживают в межмышечной клетчатке. Кровеносные сосуды подкожной клетчатки, брыжейки, кишечника расширены, кровенаполнены. В некоторых случаях в гру-

добрюшной полости обнаруживают серозный транссудат.

Селезёнка уменьшена, реже несколько увеличена, бледно-красного цвета, иногда слабо гиперемирована. В других случаях — резко гиперемирована, набухшая, вишнёво-красного цвета. Печень очагово или диффузно окрашена в жёлтый цвет, в отдельных случаях с точечными и мелкопятнистыми кровоизлияниями под капсулой; нередко с признаками застойной гиперемии. Желчный пузырь, как правило, растянут, переполнен желчью. Почки увеличены, бледно-серого цвета, иногда гиперемированы. В лёгких — явления гиперемии и отёка. Полость железистого желудка заполнена слизью, слизистая оболочка набухшая, гиперемированная. В мышечном желудке содержится корм с кисловатым запахом.

При гистоморфологических исследованиях у большинства павших гусят основные изменения, как и на секции, выявляют в ЖКТ. В железистом желудке наблюдают различной степени выраженности острый десквамативный катар, в мышечном желудке — отслоение покровного эпителия, в отдельных участках — набухание мышечных пучков, скопления лимфоидных клеток по ходу капилляров. В тонком отделе кишечника заметно острое или подострое катарально-десквамативное воспаление слизистой оболочки, иногда она полностью лишена эпителиального покрова. В толстом отделе наблюдают аналогичные изменения. В тяжело протекающих случаях поверхностный слой слизистой оболочки подвергается некрозу [1].

Диагностика основывается на эпизоотологических, клинических и патологоанатомических данных и результатах лабораторных исследований. В лабораторию направляют 5–6 клинически больных гусят, от которых после убоя отбирают кусочки печени, почек, селезёнки и мозга. Для выделения вируса 10% суспензией патологического материала заражают 10–12-дневных серонегативных гусиных эмбрионов или эмбрионов утят. Также для выделения вируса используют культуру клеток фибробластов гусиных или утиных эмбрионов. Идентификацию выделенного вируса осуществляют с помощью специфической сыворотки в РН, РДПА, ИФА [9]. В последнее время получает распространение диагностика на основе ПЦР [16, 17].

Наличие у птиц специфических АТ подтверждают исследованием сывороток крови в ИФА [3, 6, 7, 18].

При постановке диагноза следует исключить герпесвирус уток, аденовирусную инфекцию, геморрагический нефрит-энтерит гусей, аспергиллёз, колибактериоз, сальмонеллёз, пастереллёз, отравления [9].

Лечение. С лечебной и профилактической целью 1–5-дневным гусятам вводят сыворотку или цитратную кровь гусей-реконвалесцентов двукратно с интервалом 2–3 сут подкожно в область шеи по 0,5–2,0 мл. В последнее время для этого предложены гипериммунные сыворотки. Применение антибиотиков, сульфаниламидных, нитрофурановых и фторхинолоновых препаратов способствует подавлению секундарной микрофлоры и благоприятно влияет на течение болезни.

Контроль и профилактика заключаются в поддержании надлежащего ветеринарно-санитарного режима на фермах гусей и мускусных уток. При возникновении заболевания больную птицу изолируют, лечат и в последующем сдают на убой. Для уничтожения вируса в окружающей среде в хозяйстве проводят механическую очистку и дезинфекцию помещений, оборудования, инвентаря и территории. Для влажной дезинфекции применяют 3% раствор формальдегида с экспозицией 3 ч. Аэрозольную дезинфекцию проводят формалином из расчёта 20 мл/м^3 или раствором гипохлорита натрия из расчёта 50 мл/м^3 при экспозиции 12 ч.

Для активной профилактики вирусного энтерита гусят предложены «живые» атенуированные культуральные и инактивированные вакцины [4, 5, 8]. Разрабатываются генно-инженерные вакцины [12, 13, 19].

Литература

1. *Акулов А.В., Апатенко В.М. Бессарабов Б.Ф.* Патологоанатомическая диагностика болезней птиц / Ред. В.П. Шишков. — М.: Колос, 1978. — С. 440.
2. *Бурцев В.И.* Болезнь Держи // В кн.: Карантинные и малоизвестные болезни животных / И.А. Бакулова. — М.: Колос, 1983. — С. 225–228.

3. *Маслов Д.В.* Серологическая диагностика вирусного энтерита гусей методом иммуноферментного анализа: Дисс. ... канд. вет. наук (16.00.03). — СПб., 2006. — 132 с.
4. *Михайлов А.О.* Иммунобиологические свойства инактивированной вакцины против вирусного энтерита гусей: Дис. ... канд. вет. наук (16.00.03). — СПб., 2010. — 109 с.
5. *Трефилов Б.Б.* Разработка и внедрение средств диагностики и специфической профилактики наиболее опасных вирусных болезней птиц: Инфекционный ларинготрахеит, вирусный энтерит гусей, реовирусный теносиновит: Дис. ... д-ра вет. наук в форме науч. докл. (16.00.03). — СПб., 2000. — 42 с.
6. *Трефилов Б.Б., Никитина Н.В., Маслов Д.В.* Оценка поствакцинального иммунитета при вирусном энтерите гусей методом иммуноферментного анализа // В сб.: Матер. международ. научн.-практ. конф., посвящ. 110-летию Курской биофабрики и агробиологической промышленности России (21–22 сентября 2006 г.). — С. 200–206.
7. *Циновой А.В.* Разработка ИФА-диагностикума для определения антител к вирусу энтерита гусей // В сб.: Матер. VII Междун. ветер. конгр. по птицеводству (Москва, Россия; 26–29 апреля 2010 г.). — С. 90–97.
8. *Юрко П.С., Белецкая А.В., Безрукавая И.Ю. и др.* Специфическая профилактика вирусного энтерита гусей. Живая и инактивированная вакцины // В сб.: Матер. VI Междун. ветер. конгр. по птицеводству (Москва, Россия; 26–29 апреля 2010 г.). — С. 86–90.
9. Goose parvovirus // Inform. for farmers and vets in Great Brit. — April. — 2012.
10. *Gough R.E.* Goose parvovirus // In: Diseases of poultry. — Ames: Iowa State University Press, 1991. — P. 777–783.
11. *Huanyu J., Na W., Qian W. et al.* Goose parvovirus structural proteins expressed by recombinant baculoviruses self-assemble into virus-like particles with strong immunogenicity in goose // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2011. — V. 409. — № 1. — P. 131–136.
12. *Jai-Wei L., Yu-Ming L., Ting-Ying Y. et al.* CpG oligodeoxynucleotides containing GACGTT motifs enhance the immune responses elicited by a goose parvovirus vaccine in ducks // Vaccine. — V. 28. — № 50. — P. 7956–7962.
13. *Kisary J.* Diagnosis and control of parvovirus infection of geese (Derzsy's disaese) // In: Acute virus infections of poultry / Eds. J.B. McFerran. — Dordrecht: Martinus Nijhoff Publishers, 1986. — P. 239–242.
14. *Laboratory* manual for the Isolation and identification of Avian Pathagens. — 4th ed. — 1998. — P. 219–222.
15. *Virus* taxonomy: classification and nomenclature of viruses. Ninth Rep. Internat. Comm. Taxonomy of Viruses. — London: Elsevier Acad. Press, 2012. — 1327 p.
16. *Yang J.-L., Cheng A.-C., Wang M.S. et al.* Development of a fluorescent quantitative real-time polymerase chain reaction assay for the detection of Goose parvovirus in vivo // Virol. J. — 2009. — V. 6. — P. 142.
17. *Yang J.-L., Yang R., Cheng A. et al.* A simple and rapid method for detection of Goose Parvovirus in the field by loop-mediated isothermal amplification // Virol. J. — 2010. — V. 7. — P. 14.
18. *Yun Z., Yongfeng L., Ming L. et al.* Development and evaluation of a VP3-ELISA for the detection of goose and Muscovy duck parvovirus antibodies // J. Virol. Meth. — 2010. — V. 163. — № 2. — P. 405–409.
19. *Zongyan C., Chuanfeng L., Zhu Y. et al.* Immunogenicity of virus-like particles containing modified Goose parvovirus VP2 protein // Virus Research. — 2012. — V. 169. — № 1. — P. 306–309.

2.4.3. Вирусные инфекции рыб (*Завьялова Е.А., Дрошнев А.Е., Гулюкин М.И., Львов Д.К.*)

Аквакультура — целенаправленное культивирование гидробионтов с заданными свойствами (рыбы, моллюски, ракообразные, водоросли), сегодня самый быстрорастущий сектор в сфере производства продуктов питания. Однако развитие аквакультуры осложняется распространением болезней рыб, в результате гибели от которых теряется 15–20% и более продукции в год. Опыт показывает, что рост культуры рыбоводства ведёт к тому, что паразитарные болезни уходят на второй план, уступая позиции болезням инфекционным. Среди них на 1-е место в мире в последнее время вышли болезни вирусной этиологии. Убедительным подтверждением тому служат перечни особо опасных болезней культивируемых рыб, публикуемые OIE [4].

Серьёзную угрозу рыбоводству представляют граничащие с Россией Скандинавские страны, особенно Норвегия, с её высокоинтенсивными формами аквакультуры, государства континентальной Европы и Юго-Восточной Азии, где зарегистрированы опасные болезни, не установленные в нашей стране. В связи с перевозками рыбопосадочного материала и живой икры существует опасность заноса возбудите-

Таблица 2.4.25

Основные вирусные инфекции рыб

Заболевание	Возбудитель		Распространение
	семейство	род	
Инфекционный некроз поджелудочной железы лососёвых (IPN)	*Birnaviridae*	*Aquabirnavirus*	Северная и Южная Америка, Канада, страны Европы, Япония и другие страны Азии, Прибалтика, Россия (Мурманская обл.)
Инфекционный некроз гемопоэтической ткани лососёвых (IHN)	*Rhabdoviridae*	*Novirhabdovirus*	Западная часть Северной Америки, Тихоокеанское побережье — от Калифорнии до Аляски, континентальная Европа, Россия (Дальний Восток, Республика Карелия)
Вирусная геморрагическая септицемия лососёвых (VHS)	*Rhabdoviridae*	*Novirhabdovirus*	США, Канада, Дания, Финляндия, Норвегия, Швеция, страны Балтии, Абхазия, Украина, Россия (Республика Карелия)
Инфекционная анемия лососёвых (ISA)	*Orthomyxoviridae*	*Aquaorthomyxovirus*	Канада, Норвегия, Исландия и Великобритания. В России не регистрируется
Весенняя виремия карпа (SVC)	*Rhabdoviridae*	*Vesiculovirus*	Белгородская, Курская, Ростовская, Свердловская, Тверская, Тамбовская, Липецкая, Московская обл., Краснодарский край, Литва, Белоруссия, Молдавия, Грузия, Украина

лей в нашу страну. Из 400 известных на сегодня вирусов рыб в России и странах СНГ обнаружено около 20 агентов, однако эпизоотическую значимость имеют только некоторые из них (табл. 2.4.25).

Начиная с 2000 г. на рыбоводных предприятиях страны были зарегистрированы две ранее не встречавшиеся вирусные инфекции — инфекционный некроз гемопоэтической ткани (IHN) и инфекционный некроз поджелудочной железы лососёвых рыб (IPN) [5]. В 2003–2006 гг. после многолетнего перерыва были выявлены случаи весенней виремии карпа (SVC), а в 2010 г. от рыб диких популяций (кумжа, озерный лосось) в одном из водоёмов Северо-Западного региона России был выделен вирус геморрагической септицемии лососёвых (VHSV) [1, 2, 3].

Вирусы сем. *Alloherpesviridae* рода *Cyprinivirus*: CyHV-1 (carp pox herpesvirus), CyHV-2 (Goldfish heamotopoietic necrosis herpesvirus), CyHV-3 (Koiherpesvirus); рода *Ictalurivirus*: AciHV-2 (White sturgeon herpesvirus 2), IcHV-1 (Channel catfish virus), IcHV-2 (Black bullhead herpesvirus); рода *Salmonvirus*: SalHV-{1..3} (Herpesviruses salmon), а также неклассифицированные до рода вирусы вызывают заболевания осетровых, угрей, щук и др.

В связи со строгой психрофильностью и некоторыми другими свойствами вирусы рыб не представляют опасности для здоровья человека и животных. В мировой аквакультуре экономические потери от болезней рыб вирусной этиологии особенно велики в условиях высокоинтенсивных технологий, при этом прессинг патогенов нередко превышает адаптационные возможности культивируемых объектов.

Литература

1. *Завьялова Е.А., Дрошнев А.Е., Кандрина Н.Ю. и др.* Выделение возбудителя вирусной геморрагической септицемии лососёвых от рыб в естественных водоёмах // В сб.: Матер. Междунар. научно-практ. конф. «Акт. пробл. инф. болезней молодняка и др. возр. групп с/х животных, рыб и пчёл». — М., 2011.
2. *Пичугина Т.Д., Завьялова Е.А., Борисова М.Н. и др.* Вирусологические исследования как составная часть комплексной диагностики болезней рыб // В сб.: Тр. ВИЭВ. — М., 2009. — Т. 75.
3. *Пичугина Т.Д., Завьялова Е.А.* Факторы, влияющие на распространение весенней виремии карпов // В сб.: Научн. тр. ФГНУ «ГосНИОРХ». — СПб., 2009.
4. *Щелканов И.С.* Эпизоотическая ситуация по вирусным болезням культивируемых рыб // Ветеринария. — 2006. — № 4. — С. 22–25.
5. *Delmas B., Mondt E., Vakharia V.N. et al.* Family Birnavidae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of

the International Committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 499–507.

2.4.3.1. Инфекционный некроз поджелудочной железы лососёвых (см. пар. 1.2.2.5.3) (*Завьялова Е.А., Дрошнев А.Е., Гулюкин М.И.*)

Инфекционный некроз поджелудочной железы (IPN — infectious pancreatic necrosis) — высококонтагиозная вирусная болезнь молоди лососёвых рыб, выращиваемых в условиях интенсивного рыбоводства. Впервые болезнь описали в США у молоди американской палии, однако ещё раньше её, по-видимому, наблюдали в Канаде как «острый катаральный энтерит». В 1960 г. вирус от больных рыб был выделен на культурах эксплантатов радужной форели [9].

Этиология. Возбудитель IPN — представитель сем. *Birnaviridae* рода *Aquabirnavirus* [1]. Вирусы инфекционного панкреатического некроза — IPNV — вызывают заболевания многих культивируемых видов лососёвых рыб, родов *Salmo*, *Salvalinus*, *Ocorhynchus* (форели, угри). У рыб развиваются острый гастроэнтерит, деструкция поджелудочной железы, мозговые кровотечения — Infectious pancreatic necrosis virus (IPNV-WB), Tellina virus 2 — (TV-2), Yellowtail ascitic virus-Y6 — (YTA-46), а также Marin birnavirus — AV-98 (MABV-98) и Marin birnavirus H (MABV-H-1) [1].

Широкое антигенное разнообразие выделяемых изолятов подразделяется на две серогруппы Ab и Sp, которые не реагируют в перекрёстной реакции нейтрализации. Серогруппа Ab содержит 9 серотипов. Известные серотипы вируса различаются между собой как по физико-химическим, так и по фенотипическим свойствам, но они дают перекрёстные иммунологические реакции и являются, таким образом, близкородственными. Однако выделяются новые серотипы вируса. Среди полевых изолятов можно обнаружить вирулентные и авирулентные вирусы [4].

Эпизоотология. Чаще всего болезнь поражает молодь радужной форели (*Oncorhynchus mykiss*), американской палии (*Salvelinus fontinalis*), кумжи (*Salmo trutta*), атлантического лосося (*Salmo salar*) и некоторые другие виды — тихоокеанского лосося (*Oncorhynchus* spp.), желтохвостую лакедру (*Seriola quinqueradiata*), камбалу-тюрбо (*Scophthalmus maximus*), лиманду (*Limanda limanda*), палтуса (*Hippoglossus hippo glossus*) и атлантическую треску (*Gadus morhua*) [2, 10].

IPN имеет широкое географическое распространение, встречается в основном в странах, где одна из ведущих отраслей сельского хозяйства — лососеводство, в Северной и Южной Америке, Канаде, также в ряде стран Европы, в Японии и других местах Азии, что связано с перевозками живой рыбы и икры. В Норвегии у выращиваемого атлантического лосося вирусоносительство очень распространено и приводит к значительной гибели молоди, особенно в постсмолтовый период: только в 2002 г. вирус выделяли в 174 рыбоводных хозяйствах. На территории бывшего СССР впервые это заболевание было зарегистрировано в одном из рыбоводных хозяйств Прибалтики в 1986–1987 гг. Эпизоотии возникали среди молоди кижуча и стальноголового лосося при температуре воды около 14 °С. Гибель, особенно молоди кижуча, достигала 80% и более [6].

Вирусоносительство констатировано у 40 видов гидробионтов, в том числе у пресноводных рыб: вьюна (*Misgurnus anguillicaudatus*), щуки (*Esox lucius*) и среди сем. *Anguillidae*, *Atherinidae*, *Bothidae*, *Carangidae*, *Cotostomidae*, *Cichlidae*, *Clupeidae*, *Cobitidae*, *Coregonidae*, *Cyprinidae*, *Esocidae*, *Moronidae*, *Paralichthydae*, *Percidae*, *Poecilidae*, *Sciaenidae*, *Soleidae* и *Thymallidae*; а также у 70 видов морских беспозвоночных животных [5, 8].

Клиническая картина и патогенез. Смолты атлантического лосося обычно страдают от болезни вскоре после пересадки из пресной воды в морскую. Болезнь возникает при температуре воды от 6 до 16 °С, но чаще всего при 12–14 °С. Первый признак вспышки среди мальков лососевых — внезапное и прогрессирующее увеличение ежедневной смертности, прежде всего быстрорастущих особей. Характеризуется нарушением координации движений, потемнением

кожного покрова, вздутием брюшка, поражением поджелудочной железы, появлением точечных кровоизлияний на пилорических придатках, значительными изменениями в печени, селезёнке и других паренхиматозных органах. Вспышки IPN у лососей в возрасте старше 5 мес. известны как в пресной, так и в морской воде. Есть данные о заболевании IPN лососей старшего возраста.

Смертность составляет 10–90% в зависимости от сочетания таких факторов, как вирулентность штамма, уровень резистентности организма хозяина и окружающая среда. Переболевшие рыбы на протяжении всей жизни являются вирусоносителями. Болезнь передаётся и горизонтально через воду, и вертикально через икру, поэтому поверхностная дезинфекция икры — недостаточно эффективна в предотвращении вертикальной передачи [8].

Вспышки IPN у постсмолтов после пересадки в морскую воду могут быть спровоцированы различными стрессовыми факторами окружающей среды — транспортировкой, обработками, плотностью посадки, температурой или солёностью. Кроме того, при вирусоносительстве титры вируса могут колебаться от необнаруживаемых до относительно высоких. У рыб-вирусоносителей количество вируса во внутренних органах, ЖКТ, фекалиях, сперме и овариальной жидкости может достигать 6,0 $lgTCID_{50}$/г ткани. Чтобы определить, имеет ли популяция лососёвых носителей вируса, необходимо исследовать 10% особей и более.

Диагностика. В настоящее время диагностика IPN основана на изоляции вируса в чувствительной культуре клеток, сопровождается серологической идентификацией в реакции нейтрализации или иммуноферментным анализом изолированного вируса, проводят гистологическое и иммунологическое определение антигена в инфицированных тканях, электронную микроскопию, одно- и двухраундные варианты ОТ-ПЦР и ОТ-ПЦР-РВ [3, 4].

Для изучения биологических свойств используют клеточные линии CHSE-214, FHM, BF-2, STE-137 и RTG-2, в которых цитопатогенное действие вируса характеризуется веретеновидной дегенерацией клеток перед их отделением от стекла. При температуре инкубации 20 °С и pH 7,3–7,6 однократный цикл репликации составляет 16–20 ч [9].

Меры борьбы. Благополучие хозяйства полностью зависит от выполнения санитарных рекомендаций в лососёвых рыбоводческих хозяйствах и предотвращения завоза оплодотворённой икры от самок-производителей IPNV-вирусоносителей, а также использования водоёмов, изолированных от рыб диких популяций, возможных вирусоносителей [7].

Литература

1. *Delmas B., Mundt E., Vakharia V.N. et al.* Family Birnaviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 499–507.
2. *Dorson M., Torchy C.* Experimental transmission of infectious pancreatic necrosis virus via the sexual products // In: Fish and Shellfish Pathology / Ed. A.E. Ellis. — London: Academic Press, 1985. — P. 251–260.
3. *Gahlawat S.K., Munro E.S., Ellis A.E.* A non-destruktive test for detection of IPNV- carriers n Atlantic halibut, Hippoglossus hippoglossus (L.) // J. Fish Dis. — 2004. — № 27. — P. 233–239.
4. *Hill B.J., Way K.* Serological classification of infectious pancreatic necrosis (IPN) virus and other aquatic birnaviruses // Ann. Rev. Fish Dis. — 1995. — V. 5. — P. 55–77.
5. *Lopez-Lastra M., Gonzalez M., Jashes M. et al.* Sandino A.M.A detection method for infectious pancreatic necrosis virus (IPNV) based on reverse transcription (RT)-polymerase chain reaction (PCR) // J. Fish Dis. — 1994. — № 17. — P. 269–282.
6. *McAllister P.E., Owens W.J.* Assessment of the virulence of fish and molluscan isolates of infectious pancreatic necrosis virus for salmonid fish by challenge of brook trout, Salvelinus fontinalis (Mitchill) // J. Fish. Dis. — 1995. — V. 18. — P. 97–103.
7. *Manual* of Diagnostic Tests for Aquatic Animals. — OIE, 2006. — 358 p.
8. *Reno P.W.* Infectious pancreatic necrosis virus and its virulence // In: Fish Diseases and Disorders. Viral, Bacterial and Fungal Infections. V. 3 / Eds. P.T.K. Woo, D.W. Bruno. — Wallingford: CABI Publishing, 1999. — P. 1–55.
9. *Song H., Santi N., Evensen O. et al.* Molecular determinants of infectious pancreatic necrosis virus virulence and cell culture adaptation // J. Virol. — 2005. — V. 79. — P. 10289–10299.

10. *Wolf K., Snieszko S.F., Dunbar C.E., Pyle E.* Virus nature of infectious pancreatic necrosis virus in trout // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1960. — № 104. — P. 105–108.

2.4.3.2. Инфекционный некроз гемопоэтической ткани лососёвых (см. пар. 1.2.2.1.3) (*Завьялова Е.А., Дрошнев А.Е., Гулюкин М.И.*)

Инфекционный некроз гемопоэтической ткани лососёвых (infectious hematopoietic necrosis, IHN) — острая вирусная болезнь радужной форели (*Oncorhynchus mykiss*), тихоокеанских лососей, включая чавычу (*Oncorhynchus tshawytscha*), нерку (*Oncorhynchus nerka*), кету (*Oncorhynchus keta*), симу (*Oncorhynchus masou*), кижуч (*Oncorhynchus kisutch*) и атлантического лосося (*Salmo salar*).

Этиология. Возбудитель — вирус, относящийся к семейству *Rhabdoviridae* родам *Vesiculovirus* (Spring viraemia of carp virus — SVCV-VR1390; Grass carp rhabdovirus — GrCRV; Pike fry rhabdovirus — PFRV) и *Novirhabdovirus.* Вирусы рода *Novirhabdovirus* (Hirame rhabdovirus — HIRRV-CA9703; Infectiuos hematopoetic necrosis virus — IHNV-WRAC; Snacehead virus — SHRV; Viral hemorrhagic septicemia virus — VHSV-Fil3; Eel virus B12-EEV-B12; Eel virus C26-EEV-C26) вызывают инфекцию у многих видов рыб (лососёвые, угри, сельди, резервуар среди морских рыб в Северной Атлантике и Тихом океане) [2, 8, 9, 10].

В реакции нейтрализации с поликлональными антисыворотками кролика IHNV имеет только одну серогруппу. Однако с мышиными моноклональными антителами имеется множество антигенных детерминант нейтрализации в гликопротеидах. Вирулентность штаммов IHNV может изменяться в течение естественных вспышек болезни и в экспериментальных условиях [3–5].

Эпизоотология. Исторически географический диапазон IHN был ограничен западными частями Северной Америки. Первоначально обнаруженное у молоди лососёвых в хозяйствах северо-западных штатов США заболевание вскоре регистрировалось во многих хозяйствах вдоль Тихоокеанского побережья — от Калифорнии до Аляски [10]. Распространилось в континентальной Европе и на Дальнем Востоке через импорт инфицированной рыбы и икры, в ходе миграций анадромных рыб [1].

К заболеванию чувствительна молодь лососевых — от личинок до двухлеток, при этом гибель может превышать 90%. Рыбы старшего возраста менее подвержены инфекции. В сыворотке крови переболевших рыб накапливаются вируснейтрализующие антитела, однако иммунитет у рыб нестерильный, так как среди взрослых рыб отмечено широкое вирусоносительство и зарегистрирована вертикальная передача вируса.

Клиническая картина и патогенез. Первым признаком заболевания является внезапная повышенная гибель с клиническими признаками: вздутие брюшка, отёк и геморрагии, при температуре воды 8–15 °С. Кожные покровы рыбы темнеют, отмечают энтерит с выделением беловатых экскрементов. Появляются кровоизлияния у оснований плавников и межжаберном пространстве, иногда пучеглазие, жабры становятся бледными. Инфекция смертельна из-за ухудшения осмотического баланса. Вирус реплицируется в эндотелиальных клетках капилляров, гемопоэтической ткани и клетках нефронов [6].

Высокие концентрации вируса определяются в почке, селезёнке, головном мозге и пищеварительном тракте. Резервуарами инфекции IHN служат клинически больные рыбы и вирусоносители среди культивируемой или дикой рыбы. Вирус передаётся через фекалии, мочу, сперму, половые продукты и слизь.

Кроме разновидностей лососёвых, восприимчивых к естественным IHNV-инфекциям, также могут заражаться в экспериментальных условиях мальки щуки (*Esox lucius*). Среди рыб чувствительных видов степень восприимчивости к IHNV может меняться. Важным критерием является возраст рыбы: чем моложе рыба, тем более восприимчива к болезни. Стресс-факторы, такие как профилактические обработки против эктопаразитов и других инфекционных болезней, также могут спровоцировать развитие инфекции.

Диагностика IHNV основана на изоляции вируса в чувствительных перевиваемых линиях клеток CHSE-214, RTG-2, SSE-S, STE-137, RTH-149, с идентификацией в РН, НИФ, ИФА или ОТ-ПЦР.

Меры борьбы. Контроль за распространением IHN осуществляется через предотвращение завоза инфицированной рыбы и икры и соблюдение санитарных норм в аквакультуре. Полная дезинфекция икры, инкубация и выращивание мальков и молоди в водоёмах, изолированных от возможных вирусоносителей, способны предотвратить вспышки IHNV в определённой зоне рыбоводства. В настоящее время несколько вакцин находятся в стадии разработки, в лабораторных и полевых испытаниях [7].

Литература

1. *Baudin-Laurencin F.* IHN in France // Bull. Europ. Ass. Fish Pathol. — 1987. — V. 7. — 104 p.
2. *Dietzgen R.G., Calisher C.H. Kurath G. et. al.* Rhabdoviruses // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Press, 2012. — P. 686–713.
3. *Engelking H.M., Harry J.B. & Leong J.C.* Comparison of representative strains of infectious hematopoietic necrosis virus by serological neutralization and cross-protection assays //Appl. Environ. Microbiol. — 1991. — V. 57. — P. 1372–1378.
4. *Hoffman B., Beer M., Schutze H. et al.* Fish rhabdoviruses: molecular epidemiology and evolution// Curr. Top. Microbiol. Ummunol. — 2005. — V. 292. — P. 81–117.
5. *Huang C., Chien M.-S., Landolt M. et al.* Characterization of the infectious hematopoietic necrosis virus glycoprotein using neutralizing monoclonal antibodies //Dis. Aquat. Org. — 1994. — V. 18. — P. 29–35.
6. *La Patra S.E., Turner T., Lauda K.A. et al.* Characterization of the humoral response of rainbow trout to infectious hematopoietic necrosis virus // J. Aquat. Anim. Health. — 1993. — V. 5. — P. 165–171.
7. *Manual* of Diagnostic Tests for Aquatic Animals. — OIE, 2009. — 358 p.
8. *Morzunov S.P., Winton J.R., Nichol S.T.* The complete genome structure and phylogenetic relationship of IHNV // Virus Res. — 1995. — V. 38. — P. 175–192.
9. *Rucker R.R., Whipple W.J., Parvin J.R. et al.* A contagious diseases of salmon possibly of virus origin // U.S. Fish Wild Serv. Fish. Bull. — 1953. — V. 54. — P. 35–46.
10. *Wolf K.* Infectious hematopoietic necrosis // In: Fish Viruses and Viral Diseases. — New York: Cornell University Press, 1988. — P. 83–114.

2.4.3.3. Вирусная геморрагическая септицемия (см. пар. 1.2.2.1.3) (*Завьялова Е.А., Дрошнев А.Е., Гулюкин М.И.*)

Вирусную геморрагическую септицемию впервые описал В. Шеперклаус в 1937–1939 гг. в Германии под названием «воспаление почек». В 1941 г. он воспроизвел заболевание у здоровых форелей путём инъекции фильтратов [9]. До середины 1980-х годов VHS была известна как болезнь радужной форели и нескольких других пресноводных разновидностей рыб в аквакультуре континентальной Европы. В это же время инфекция регистрировалась в некоторых хозяйствах нашей страны. Позднее VHSV был изолирован от многих свободноживущих разновидностей морских рыб в Североамериканской части Тихого океана, в Северной Атлантике и Балтийском море, в Японии.

Этиология. Возбудителем болезни является вирус (VHSV — viral hemorrhagic septicemia virus) из сем. *Rhabdoviridae* рода *Novirhabdovirus* [2, 5]. Вирус имеет общие антигенные детерминанты с вирусом весенней виремии карпа (SVCV), инфекционного гемопоэтического некроза (IHNV) и рабдовирусом мальков щуки [3].

Эпизоотология. В аквакультуре это инфекционная болезнь радужной форели (*Oncorhynchus mykiss*), кумжи (*Salmo trutta*), хариуса (*Thymallus thymallus*), сига (*Coregonus sp.*), щуки (*Esox lucius*) и белокорого палтуса (*Scophthalmus maximus*).

Восприимчивые дикие разновидности рыб в Тихом океане: тихоокеанская сельдь (*Clupea pallasi*), тихоокеанский лосось (*Oncorhynchus spp.*), тихоокеанская треска (*Gadus macrocephalus*), тихоокеанская песчанка (*Ammodytes hexapterus*) и сардина (*Sardinops sagax*); в Атлантическом океане: атлантическая треска (*Gadus morhua*), пикша (*Gadus aeglefinus*), треска-капеллан (*Trisopterus minutus*), конгрио (*Rhinonemus cimbrius*), килька (*Clupea sprattus*),

сельдь (*Clupea harengus*), хек (*Merlangius merlangus*), синий хек (*Micromesistius poutassou*), малая аргентина (*Argentina sphyraena*), тресочка Эсмарка (*Trisopterus esmarki*), большеглазый окунь (*Cymatogaster aggregata*), лиманда (*Limanda limanda*), речная камбала (*Platichthys flesus*), и морская камбала (*Pleuronectes platessa*). К заболеванию восприимчивы рыбы разного возраста. Переносчиками являются беспозвоночные. Распространению способствует ввоз живой икры и мальков из мест, расположенных в эпизоотически неблагополучных зонах.

В настоящее время вирусная геморрагическая септицемия в основном распространена на территории США и Канады, регистрируется в Дании, Финляндии, Норвегии, Швеции, странах Балтии, Абхазии и на Украине [4].

Источником инфекции служат рыбы — клинически больные и вирусоносители среди культивируемых и диких популяций. Вирус передаётся через фекалии, мочу, половые продукты. Заражение может происходить через воду, сачки, баки, сортировочные ящики, средства транспорта, через человека и, возможно, через птиц и беспозвоночных животных. Появлению и развитию болезни способствуют загрязнение воды, нерациональное кормление рыбы, грубые манипуляции с ней при сортировках, перевозке и другие стресс-факторы.

Клиническая картина и патогенез. Заболевание возникает при температуре 4–14 °С. Первый симптом — отказ от корма и угнетение рыб. Позднее развиваются экзофтальмия, анемия жабр, петехии. Патоморфологически в первую очередь наступает дегенерация эндотелия синусов селезёнки и почек. Наряду с этим отмечают некрозы гемопоэтической ткани и паренхимы селезёнки, в меньшей степени — в печени и поджелудочной железе, снижается количество эритроцитов, лейкоцитов и лимфоцитов. Поражение гемопоэтической ткани и непосредственно клеток крови клинически проявляется анемией рыб. Доказана способность вируса персистировать в лимфоцитах крови. Болезнь протекает остро или хронически. Несколько факторов влияют на восприимчивость к VHSV. Инкубационный период при ВГС различен и зависит от температуры воды, вирулентности возбудителя и резистентности форели. Температура воды — важный экологический фактор. Вспышки VHS происходят в течение всех сезонов, но наиболее часто весной, когда температура повышается или резко колеблется.

При остром течении болезни у радужной форели имеются многочисленные кровоизлияния, которые особенно заметны в мышцах, жировой ткани, на плавательном пузыре, брюшине и сердце. Печень гиперемирована, красного цвета; почки красные, поверхность их гладкая. При хроническом течении печень бледная, серовато-го цвета, иногда с петехиями. Почки серые, могут иметь волнистую поверхность. Заметно выражена анемия. Иногда бывает скопление экссудата в брюшной полости [6, 7].

Диагностика. Процедура диагностирования VHSV базируется главным образом на изоляции вируса в клеточной культуре. Вирус размножается в перевиваемых культурах клеток RTG-2, BF-2 и FHM. Альтернативно могут использоваться линии клеток от карпа EPC, лососёвых RF-28, RTF-1, CHSE-214, а также первично трипсинизированные культуры клеток гонад радужной форели как менее чувствительные. Для подтверждения выделения вируса проводят серологическую идентификацию вирусосодержащей суспензии в РН, МФА, ИФА или прямой идентификацией вирусного генома с помощью ПЦР [3, 8].

Из-за недостаточного знания иммунного ответа рыб на вирусные инфекции обнаружение антител сегодня не применяется как диагностический метод.

Меры борьбы. Борьба с VHSV основана на тщательном соблюдении ветеринарно-санитарных и рыбоводно-мелиоративных мероприятий [1].

Литература

1. *Aquatic* Animal Health Code. — OIE, 2011. — 347 p.
2. *Dietzgen R.G., Calisher C.H., Kurath G. et al.* Family Rhabdoviruses // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 686–713.

3. *Einer-Jensen K., Bjorkland H., Oreshkova S. et al.* Workshop Detection and typing of fish viruses // Bull. Europ. Ass. Fish Pathol. — 2002. — V. 22. — № 2. — P. 158–165.
4. *Hedrick R.P., Batts W.N., Yun S. et al.* Host and geographic range extensions of the North American strain of viral hemorrhagic septicemia virus // Dis. Aquatic. Org. — 2003. — V. 55. — P. 211–220.
5. *Jensen M.H.* Research on the virus of Egtved disease // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1965. — V. 126. — P. 422–426.
6. *Jorgensen P.E.V.* Recent advances in surveillance and control of viral haemorrhagic septicaemia (VHS) of trout // Proceedings of the OJI International Symposium on Salmonid Diseases. — Sapporo: Hokkaido University Press, 1992. — P. 60–71.
7. *Kim M.S., Kim K.H.* Effect of NV gene knock-out recombinant viral hemorrhagic septicemia virus (VHSV) on Mx gene expression in Epithelioma papulosum cuprini (EPC) cell and flounder (Paralichthys olivaceus) // Fish & Shellfish Immunology. — 2012. — V. 32. — P. 459–463.
8. *Lorensen E., Carstensen B., Olesen N.J.* Inter-laboratory testing on cell line susceptibility to three fish viruses: VHSV, IHNV and IPNV // Dis. Aquat. Org. — 1999. — V. 37. — P. 81–88.
9. *Schaperclaus W.* Fischkrankheiten. — Berlin: Akademie Verlag, 1979. — P. 297–309.

2.4.3.4. Инфекционная анемия лососёвых (см. пар. 1.2.2.5.9) (*Завьялова Е.А., Дрошнев А.Е., Гулюкин М.И.*)

Этиология. Инфекционная анемия лососёвых (ISA — infectious salmon anemia) — болезнь атлантического лосося (*Salmo salar*), вызываемая вирусом сем. *Orthomyxoviridae* рода *Isavirus* [6, 10, 11]. Генетические характеристики и психрофильная природа вируса потенциально ограничивают диапазон хозяев среди пойкилотермных животных. Передача ISAV происходит через воду. Репликация вируса в клетках почки лосося (SHK-1) протекает при температуре 10–15 °С, при 20 °С продукция инфекционного вируса падает на 90%, а при 25 °С прекращается полностью.

Эпизоотология. Заболевание известно в Канаде, Норвегии, Исландии и Великобритании (Шотландия и Шетландские о-ва). В Канаде первоначально ISA была описана как геморрагический почечный синдром (HKS). Появление ISAV в трёх заливах в пределах Нью-Брансуика и его последующее распространение на 21 рыбоводной ферме представляет серьёзную угрозу для разведения атлантического лосося [3].

Атлантический лосось — единственная, восприимчивая разновидность рыбы, но вирус ISAV может сохраняться и размножаться в организме кумжи (*Salmo truttae*), радужной форели (*Oncorhynchus mykiss*) и атлантической сельди (*Clupea harengus*), которые таким образом становятся вирусоносителями. Доказано, что возбудитель ISA не передаётся через рыб таких видов, как палтус (*Psetta maxima*), губан (*Labrus berggylta*), морской лаврак (*Dicentrarchus labrax*) или атлантическая треска (*Gadus morhua*) [8, 13].

Резервуары ISAV неизвестны, но распространение болезни происходит в результате закупки инфицированного смолта атлантического лосося от одного рыбоводного предприятия к другому. Зонами риска являются заводы рыбоперерабатывающей отрасли промышленности, где органический материал (особенно кровь) и вода от ISAV-инфицированной рыбы сбрасывается в морскую воду без предварительной обработки.

Клиническая картина и патогенез. Клинические признаки появляются через 2–4 нед. после заражения и характеризуются массовой гибелью, анемией, экзофтальмией, скоплением асцита, бледностью сердца, увеличением и потемнением печени и селезёнки, гиперемией почек, а также перитонеальными петехиями. Анемия часто развивается довольно поздно в ходе инфекции, её развитию сопутствует лейкопения, клетками-мишенями для вируса служат эритроциты. Патология печени и анемия, центральные и классические диагностические критерии. Наблюдаются геморрагии в глазах. Вырождение и некроз клеток печени, острый некроз почечных канальцев и геморрагии в почках — результаты последовательных гистопатологических исследований при типичных вспышках. У рыбы, поражённой ISA, обычно наблюдают диапазон клинических признаков в зависимости от инфекционной дозы, температуры, возраста, иммунного статуса, вирусного штамма и его патогенности, сезона года и т.д.

Диагноз ставится на основании типичных патологических изменений [4].

Инфекция главным образом наблюдается у рыб, содержащихся в морской воде, но известны вспышки заболевания в пресноводных хозяйствах. Вирус может распространяться горизонтально, от рыбы к рыбе, через кровь, фекалии, мочу, эпидермальную слизь инфицированного лосося. Кроме того, рыбы, которые переживают эпизоотию, могут выделять вирусные частицы в воду в течение более 1 мес. В воде вирус сохраняется в течение 20 ч при температуре 6 °С и до 4 дней в тканях при той же температуре. Кровь и слизь содержат особенно большие количества вируса и более эффективно передают болезнь, чем фекалии, планктон, или вши лосося, однако морские вши разновидностей *Caligus elongatus* и *Lepeophtheirus salmonis* могут также быть существенным вектором передачи вируса.

Вертикальная передача вируса от родителя к потомству через половые продукты не зарегистрирована, но при этом есть сообщения о смертности молоди вскоре после начала активного питания.

Из-за острого течения эпизоотии и невозможности управлять смертностью страны ЕС требуют обязательного уничтожения инфицированной рыбы. Подобные программы существуют и в Канаде. Поскольку вирус передаётся в морской воде, есть опасность загрязнения предприятий аквакультуры в радиусе 5–6 км от заражённого участка в течение 6–12 мес. Поэтому рекомендуется располагать рыбоводные фермы на расстоянии 5–6 км друг от друга и обеспечивать дезинфицирующие обработки воды и инвентаря. Обработка йодофором, хлорамином-Т и диоксидом хлора не менее 5 мин согласно инструкциям изготовителя — эффективное дезинфицирующее средство против ISAV [14].

Вспышки болезни непосредственно связаны с изменениями факторов окружающей среды. При вирусоносительстве в популяции различные стресс-факторы, такие как обработка против вшей лосося, цестод или бактериальных болезней, могут сопровождаться вспышками ISA приблизительно 2–3 нед. позже.

Диагностика. Диагностические процедуры идентификации ISA основаны на определении клинических, патологических, гистологических и гематологических изменений и выделении вируса в культуре. Репликация вируса и развитие ЦПД в культуре клеток — стандартный диагностический тест на обнаружение вируса. Для изоляции вируса обычно используют перевиваемые линии клеток из головной почки атлантического лосося (SHK-1) и CHSE-214. Исследования основываются на появлении очагового ЦПД, вызванного ростом ISAV в клетках CHSE-214. Недостаточно характерный ЦПД в культурах клеток SHK-1 и AS является существенным недостатком их использования. Однако линия клеток CHSE-214 поддерживает рост не всех изолятов ISAV, что также усложняет процедуру эффективного обнаружения этого вируса. Следовательно, параллельное использование культур клеток CHSE-214 и SHK-1 или AS обеспечивает более чувствительное обнаружение ISAV, чем использование только одной линии [9].

Обнаружение вируса посредством непрямого иммунофлуоресцентного анализа (IFAT) с анти-ISAV моноклональными антителами может использоваться для подтверждения присутствия вирусных частиц в типичных клинических случаях и при невыясненной этиологии болезни. Для серодиагностики используют ИФА и гистологическую экспертизу. ПЦР — наиболее чувствительный метод детектирования ISAV-вирусоносителей среди морской форели, чем культуральный метод или серологические исследования. Более того, ПЦР-мониторинг слизи жабр представляет точную и чувствительную несмертельную альтернативу для обнаружения вируса, чем в других тканях, которые требуют вскрытия [5, 7, 12].

Меры борьбы. Число случаев заболевания ISA может быть уменьшено выполнением законодательства относительно перевозок рыбы, контролем здоровья популяции, соблюдением санитарных норм на рыбоперерабатывающих предприятиях [1].

Создана коммерческая вакцина, защита которой значительно улучшена: вирусный антиген приготовляют в виде масляной эмульсии,

прививка сохраняет более 90% стада в течение 6 мес. без существенного риска передачи вируса от рыб, которые, возможно, становятся бессимптомными вирусоносителями [2].

Литература

1. *Aquatic* Animal Health Code. — OIE, 2011. — 347 p.
2. *Brown L.L., Sperker S.A., Clouthier S. et al.* Development of a vaccine against infectious salmon anaemia virus (ISAV) // Bulletin of the Aquaculture Association of Canada. — 2001. — V. 100. — P. 4–7.
3. *Cipriano R.C., Miller Jr.O.* Infectious salmon anemia: the current state of our knowledge // In: International Response to Infectious Salmon Anemia: Prevention, Control and Eradication. Proceedings of a Symposium (September, 3–4, 2002). — New Orleans, 2003. — P. 1–11.
4. *Dannevig B.H., Falk K., Skjerve E.* Infectivity of internal tissues of Atlantic salmon, Salmo salar L, experimentally infected with the aetiological agent of infectious anaemia (ISA) // Fish Dis. — 1994. — V. 17. — P. 613–622.
5. *Devold M., Krossoy B., Aspehaug V. et al.* Use of RT-PCR for diagnosis of infectious salmon anaemia virus (ISAV) in carrier sea trout Salmo trutta after experimental infection // Diseases of Aquatuc Organisms. — 2000. — V. 40. — P. 9–18.
6. *Falk K., Namork E., Rimstad E. et al.* Characterization of infectious salmon anaemia virus, an orthomyxo-like virus isolated from Atlantic salmon (Salmo salar L) // Virology. — 1997. — V. 71. — P. 9016–9023.
7. *Groman D., Mackinley D., Jones S.* The use of immuno-cytochemistry in the confirmation of ISA infections from fixed tissue impressions and histologic sections // In: Identification, characterization and functional aspects of the ISA virus structural proteins: Proceedings of the 10-th Intern. conf. of the Europ. Assoc. of Fish Pathol. (September, 9–14, 2001) / Ed. M.H. Hiney. — Dublin: Europ. Assoc. of Fish Pathol., 2001. — P. 1–115.
8. *Hjeltnes B., Flood P.R., Totland G.K. et al.* Transmission of Infectious salmon anaemia (ISA) through naturally excreted material // In: International symposium on aquatic animal health (September, 4–8, 1994). — Seattle: University of California at Davis, 1994. — Abs. 19.2.
9. *Kibenge F.S.B., Lyaku J.R., Rainnie D. et al.* Growth of infectious salmon anaemia virus in CHSE-214 cells and evidence for phenotypic differences between virus strains // J. Gen. Virol. — 2000. — V. 81. — P. 143–150.
10. *Krossoy B., Hordvik F., Nilsen A. et al.* The putative polymerase sequence of infectious salmon anemia virus suggests a new genus within the Orthomyxoviridae // J. Virol. — 1999. — V. 73. — P. 2136–2142.
11. *McCauley J.W., Hongo S., Kaverin N.V.* Family Orthomixoviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 749–761
12. *Rimstad E., Mjaaland S., Snow M. et al.* Characterisation of the genomic segment of infectious salmon anemia virus that encodes the putative hemagglutinin // J. Virol. — 2001. — V. 75. — P. 5352–5356.
13. *Rolland J.B., Nylund A.* Infectiousness of organic materials originating in ISA-infected fish and transmission of the diseases via salmon lice (Lepeophtheirus salmonis) // Bull. of the Europ. Assoc. of Fish Pathol. — 1998. — V. 18. — P. 173–180.
14. *Smail D.A., Grant R., Rain N. et al.* Veridical effects of iodofors, chloramines T and chlorine doxide against cultured infectious salmon anaemia (ISA) virus // In: Proceedings of the 10-th intern. Conf. of the Europ. Assoc. of Fish Pathol. (September, 9–14, 2001). — Dublin: Europ. Assoc. of Fish Pathol. Hiney, 2001. — P. 1–10.

2.4.3.5. Весенняя виремия карпов (см. пар. 1.2.2.1.3) (*Завьялова Е.А., Дрошнев А.Е., Гулюкин М.И.*)

Весенняя виремия карпа (SVC — spring viraemia of carp) — остропротекающая высококонтагиозная болезнь карповых рыб.

Этиология. SVC вызывает РНК-содержащий представитель сем. *Rhabdovirus* рода *Vesiculovirus* (SVCV — spring viraemia of carp virus), другие близкородственные вирусы, вызывающие опасные заболевания рыб: вирус геморрагической септицемии лососёвых (VHSV — viral hemorrhagicsepticemia virus), вирус инфекционного гематопоэтического некроза (IHNV — Infectious hematopoietic necrosis virus), угрей (EVA — eel virus American; EXEV — eel virus European X), щук (PFRV — pike fray rhabdovirus), карпов (GrCRV — grass carp rhabdovirus) и ряд других [2, 8].

Изоляты, выделенные в Европе, содержат общий нуклеопротеиновый антиген, который обнаруживается во всех серологических реакциях. Однако изоляты рабдовирусов рыб отличаются при сравнении их в реакциях нейтрализации и перекрёстной защиты, что свидетель-

ствует об их антигенном различии. На основе данных Комитета экспертов МЭБ все вирусы были разделены на 4 серогруппы [6].

Эпизоотология. Первое достоверное выделение вируса от карпов выполнили N. Fijan и соавт. в одном из рыбхозов Югославии в 1969–1970 гг. [4]. В конце 1960-х — начале 1970-х годов в нашей стране в ряде рыбхозов Центральной черноземной зоны, Курской и Белгородской обл. наблюдали сверхнормативный отход во время зимовки и повышенную смертность рыбы весной после пересадки в нагульные пруды. В 1972 г. Н.И. Рудиковым при вспышке эпизоотии у карпов был выделен вирус, при этом заболевание по клиническим признакам во многом было сходно с уже описанной ранее весенней виремией карпов в Югославии. Болезнь широко распространена в европейских странах с развитым карповодством, с 2002 г. регистрируется в США, с 2004 г. в Китае [1].

Весенняя виремия карпов также была зарегистрирована в ряде рыбоводных хозяйств Тамбовской и Липецкой обл., Краснодарского края, Литвы, Украины, Белоруссии и Молдавии с 1970 по 1986 г. Вирус выделяли от карпов в хозяйствах Свердловской, Тверской обл., Краснодарском крае и Грузии с 1980 по 1994 г. В Московской обл. случаи заболевания отмечаются с 2003 г. по настоящее время.

Заболеванию подвержены карп-кои (*Cyprinus carpio*), белый амур (*Ctenopharyngodon idellus*), белый толстолобик (*Hypophthalmichthys molitrix*), пестрый толстолобик (*Aristichthys nobilis*), серебряный и золотой карась (*Carassius carassius*, *C. auratus*), линь (*Tinca tinca*) и сом (*Silurus glanis*) при совместном содержании в аквакультуре. Однако обычный карп наиболее восприимчивый из этих разновидностей и он же — основной хозяин.

Способ передачи для SVCV горизонтальный, но не исключён и вертикальный путь. Горизонтальная передача может быть прямой или «векторной», главный неживой вектор — вода. Среди живых векторов паразитные беспозвоночные *Argulus foliaceus* (ракообразные, *Branchiura*) и *Piscicola piscicola* (*Annelida*, *Hirudinea*), способные передавать вирус здоровой рыбе. Поэтому однажды установленный вирус SVC в водоёме очень трудно уничтожить, не уничтожая все виды жизни на этом участке производства рыбы.

Инфекцию распространяют клинически больные рыбы и вирусоносители среди культивируемой или дикой рыбы. Передаётся вирус через фекалии, мочу, жабры и слизь, экссудат из пузырей на коже или чешуйных кармашков.

Клиническая картина и патогенез. Заболевание протекает при температуре воды 10–14 °С. Инфекции подвержены годовики, двухлетки, реже — двухгодовики и трехлетки, однако в 2003 г. в одном из хозяйств Московской обл. вирус выделили от производителей карпа. Заболевание протекает в острой, хронической и нервной формах. У больных рыб наблюдают угнетение, нарушение координации движений. При внешнем осмотре отмечают пучеглазие, очаговое или диффузное ерошение чешуи, вздутие брюшка, точечные кровоизлияния или пятнистые покраснения у оснований брюшных или грудных плавников. Вследствие размножения вируса в эндотелии кровеносных капилляров и почках происходит нарушение водно-минерального баланса, выход плазмы и форменных элементов крови в окружающие ткани и полости тела, которое клинически выражается отёком и геморрагиями. Жабры анемичны, позже развивается экзофтальмия, из ануса выделяются слизистые тяжи с примесью крови.

При вскрытии отмечают выраженную гидремию мышц и тканей, в брюшной полости скапливается жидкость желтоватого цвета. Печень с мозаичным рисунком, тёмно-серого или глинисто-зелёного цвета, почки набухшие, дряблые. Кишечник пустой с признаками катарального воспаления.

Экологический фактор, критический для вирулентности SVC-инфекции, — температура воды: у годовиков или рыб старших возрастов эпизоотию не наблюдают при 17 °С, тогда как массовая гибель молоди возникает и при температуре 22–23 °С.

Диагностика. Процедура диагностирования SVCV среди бессимптомных (клинически здоровых) рыб базируется на изоляции вируса в клеточной культуре EPC или FHM. Диаг-

ноз подтверждается идентификацией в реакции нейтрализации. Быстрая идентификация SVCV, изолированного в культуре тканей, может проводиться реакциями иммунофлуоресценции или иммуноферментным методом [7]. Разработаны молекулярно-генетические методы диагностики: полугнездовая и гнездовая ПЦР, гибридизация *in situ*, обратная гибридизация [3, 5].

Меры борьбы. При установлении диагноза хозяйство объявляют неблагополучным по весенней виремии карпа и на него накладывают карантин. Небольшие спускные полносистемные рыбоводные хозяйства, отдельные пруды, рыбопитомники, особенно в случае их расположения на благополучном источнике, оздоравливают путём летования и проведения комплекса рыбоводно-мелиоративных и ветеринарно-санитарных мероприятий. В крупных хозяйствах с неспускными прудами применяют комплексный метод ликвидации заболевания, рассчитанный на постепенное оздоровление хозяйства и направленный на выявление и уничтожение источников инфекции, улучшение физиологического состояния рыбы и повышение устойчивости к заболеванию.

Литература

1. *Ahne W., Björklund H.V., Essbauer S. et al.* Spring viraemia of carp // Dis. Aquat. Org. — 2002. — V. 52. — P. 261–272.
2. *Dietzgen R.G., Calisher C.H., Kurath G. et al.* Rhabdoviruses // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 686–713.
3. *Dixon P.P.* In situ hybridization for the detection of spring viraemia of carp virus in fish tissye sections, using a polymerase chain reaction digoxigenin labeled probe // In: Workshop on Diagnostic Techniques with Special Emphasis on Carp Diseases. CEFAS Weymouth Laboratory, UK (June, 2–4, 2003).
4. *Fijan N., Petrinec Z., Sulimanovic D. et al.* Isolation of the causative agent from the acute form of infectious dropsy of carp // Vet. Arch. Zagreb. — 1971. — V. 41. — P. 125–138.
5. *Koutna M., Vesely T., Psikal I. et al.* Identification of spring viraemia of carp virus (SVCV) by combined RT-PCR and nested PCR // Dis. Aquat. Org. — 2003. — V. 55. — P. 229–235.
6. *Kurat G., Higman K.H., Bjorklund H.V.* The NV genes of fish rabdoviruses: development of Rnase protection assays for rapid assessment of genetic variation // Vet. Res. — 1995. — V. 26. — P. 477–485.
7. *Manual* of Diagnostic Tests for Aquatic Animals. — OIE, 2009. — 358 p.
8. *Regenmortel M., Fauquet M.H.V., Bishop C.M. et al.* Taxonomy. Classification and Nomenclature of Viruses // Seventh Report of the Internetional Committee on Taxonomy of Viruses. — San Diego: Academic Press, 2000. — 1167 p.

2.4.4. Вирусные инфекции пчёл (*Insecta: Pterygota, Hymenoptera*)

(*Гулюкин М.И., Гробов О.Ф., Батуев Ю.М., Львов Д.К.*)

Пчёлы и шмели включены в класс насекомых (*Insecta*) подкласс крылатых насекомых (*Pterygota*) отряд перепончатокрылых (*Hymenoptera*) семейство пчелиных (*Apidae*) род пчёл (*Apis*) и шмелей (*Bombus*).

Изучение вирусных инфекций пчёл началось около 100 лет назад. Основоположником её является G.F. White, который в 1917 г. описал симптомы болезни пчелиного расплода, установил вирусную природу и дал название (англ. название — *sacbrood*, рус. — мешотчатый расплод) [36]. Мешотчатый расплод — болезнь пчелиных личинок. В настоящее время эту болезнь регистрируют практически во всех странах, где разводят пчёл.

Позднее C.E. Burnside (1945) доказал, что причиной паралича взрослых пчёл также является вирус. Эта болезнь имеет характерные клинические признаки — трясущиеся, с парализованными конечностями, часто безволосые пчёлы, в тяжёлых случаях погибающие тысячами.

Прорыв в изучении вирусов медоносных пчёл совершил английский исследователь L. Bailey (1963). Впервые для идентификации вирусов пчёл он применил серологические методы исследования, использовал электронную микроскопию, разработал метод выявления латентных вирусных инфекций. Он установил, что паралич конечностей у пчёл могут вызывать

разные вирусы. Вирус, вызывающий клинические признаки, описанные C.E. Burnside, был назван вирусом хронического паралича. Другой вирус, не вызывающий в естественных условиях заболевания, но очень быстро убивающий пчёл при лабораторном заражении, был назван вирусом острого паралича. В 1960–1980-х годах L. Bailey и соавт. идентифицировали и охарактеризовали большинство вирусов медоносных пчёл, известных в настоящее время [10–16, 23, 24].

Роль некоторых латентных вирусных инфекций пчёл резко изменилась в связи с распространением клещей *Varroa destructor*, поражаемых вирусом *Varroa destrucfor* virus-1 (VDV) [32]. Эти клещи являлись паразитами исключительно азиатских пчёл *A. cerana* и адаптировались к европейским пчёлам *A. mellifera* в результате завоза последних в ареал азиатских (Китай, Япония). Впервые на Дальнем Востоке России эти клещи были обнаружены у *A. mellifera* в 1964 г., затем распространились на европейскую часть и нанесли колоссальный урон пчеловодству. Оказалось, что клещи могут быть эффективными переносчиками вируса острого паралича. Считавшийся ранее безопасным, этот вирус после распространения клещей стал вызывать массовую гибель пчёл [2, 8, 9].

В дальнейшем клещи *Varroa destructor* распространились в Западной Европе, США, Канаде и т.д. Было установлено, что клещи служат переносчиками и некоторых других вирусов, например вируса деформации крыльев [19]. Клещи *Varroa destructor* в сочетании с вирусами стали одной из причин резкого сокращения количества пчелиных семей во многих странах Европы и Америки (в том числе в России) [6, 7].

Новый этап в исследовании вирусов пчёл был открыт с началом использования молекулярно-генетических методов. Оказалось, что некоторые ранее открытые и получившие отдельные названия вирусы являются вариантами друг друга, например вирус острого паралича пчёл, Кашмир-вирус и израильский вирус острого паралича. Другой пример — вирус деформации крыльев, Какуго-вирус и вирус Варроа деструктор. С учётом данных молекулярно-генетических исследований была проведена классификация некоторых вирусов пчёл [17, 21, 22, 28, 29, 31].

Вирусы пчёл безопасны для человека, однако их изучение, разработка методов диагностики, способов профилактики вирусных болезней важны с точки зрения продовольственной безопасности человечества. Мёд занимает незначительное место в питании человека, но

Таблица 2.4.26

Основные вирусные инфекции пчёл

Болезнь	Возбудитель			Основные симптомы
	семейство	род	вирус	
Мешотчатый расплод	*Iflaviridae*	*Iflavirus*	SBV	Гибель личинок на стадии прядения кокона. Личинка имеет вид мешочка, заполненного жидкостью. В дальнейшем темнеет головной конец. Высыхает до легко отделяемой корочки
Болезнь деформации крыльев	*Iflaviridae*	*Iflavirus*	DWV	Пчёлы с деформированными крыльями, укороченным брюшком. Гибель куколок
Хронический паралич	*Iflaviridae*	*Iflavirus*	CBPV	Трясущиеся, с парализованными конечностями, иногда безволосые, блестящие пчёлы
Острый паралич	*Dicistroviridae*	*Cripavirus*	ABPV	Гибель личинок, куколок, взрослых пчёл без специфических клинических признаков
Болезнь чёрных маточников	*Dicistroviridae*	*Cripavirus*	BQCV	Гибель личинок и куколок в маточниках, стенки которых покрыты чёрными пятнами
Филаментовироз	Неклассифицирован		FV	Гибель взрослых пчёл, гемолимфа которых становится мутной или молочно-белой

не в нём главное экономическое значение пчёл. Считается, что из 115 главных сельскохозяйственных культур, выращиваемых в мире, от насекомых-опылителей зависят 87. Например, урожай таких культур, как подсолнечник, морковь, яблоня, и многих других на 100% зависит от опылителей, среди которых 90% занимают пчёлы. Кроме культур, используемых в пищу человеком непосредственно, пчёлы опыляют культуры, которые служат кормом для скота и косвенно участвуют в производстве продуктов животноводства. Некоторые эксперты считают, что медоносные пчёлы обеспечивают треть содержимого «продовольственной корзины» человечества. В связи с сокращением количества пчелиных семей в некоторых странах отмечены потери урожая сельскохозяйственных культур растений, традиционно опыляемых пчёлами. Основные вирусные инфекции пчёл приведены в табл. 2.4.26.

2.4.4.1. Мешотчатый расплод пчёл (см. пар. 1.2.2.3.2), болезнь деформации крыльев пчёл (см. пар. 1.2.2.3.2), острый паралич пчёл (см. пар. 1.2.2.3.1), хронический паралич пчёл (см. пар. 1.2.2.3.2), болезнь чёрных маточников (см. пар. 1.2.2.3.1), филаментовироз (*Гулюкин М.И., Гробов О.Ф., Батуев Ю.М.*)

Мешотчатый расплод пчёл (см. пар. 1.2.2.3.2). Вирус мешотчатого расплода принадлежит сем. *Iflaviridae* роду *Iflavirus*: Sacbrood virus-Rothamsted (SBV) [16, 22, 24, 26, 34, 36].

Хозяевами вируса мешотчатого расплода являются пчёлы. Заражение личинок пчёл в естественных условиях происходит в процессе их кормления пчёлами-кормилицами, которые, в свою очередь, заражаются при чистке ячеек с погибшими личинками. Молодые пчёлы чистят ячейки в течение первых дней жизни, они обнаруживают и удаляют больных личинок и при этом заражаются (горизонтальный путь заражения). Взрослые пчёлы и матки, инфицированные вирусом мешотчатого расплода, не проявляют признаков заболевания [11]. Однако установлен вертикальный (трансовариальный) путь заражения своего потомства инфицированными пчелиными матками через яйца [21, 34]. Передача вируса от больной семьи пчёл здоровой может происходить при разграблении ослабленной болезнью семьи пчёлами других семей.

Мешотчатый расплод — болезнь пчелиных личинок. Заражённые личинки в открытых ячейках обычно выглядят здоровыми до того, как их запечатают пчёлы. Они погибают, когда прядут свои коконы в запечатанных ячейках перед окукливанием. У больных личинок между последней личиночной кутикулой и новой кутикулой предкуколки скапливается ненормально большое количество экзувиальной жидкости, но личиночная кутикула не разрушается и не отделяется. Больные личинки дряблы и водянисты, в нижней части их тела под кутикулой скапливается жидкость, придающая им вид мешочка, — отсюда и название. Головной конец погибших личинок темнеет гораздо быстрее. Кутикула погибших личинок подсыхает и сморщивается, но остаётся целой, при некоторой осторожности личинки целиком извлекаются пинцетом из ячеек сотов. Если пчёлы их не удаляют, то они высыхают без признаков гниения и превращаются в чёрные корочки ладьевидной формы с характерным приподнятым передним концом, легко извлекаемые из ячеек. Поражённый расплод на соте имеет пёстрый вид, печатный расплод беспорядочно чередуется с открытым, крышечки на многих ячейках с печатным расплодом продырявлены или удалены полностью, видны вытянувшиеся погибшие личинки с приподнятыми головными концами, кольца на их теле сохраняются, запах отсутствует [4, 11, 31].

Предварительный диагноз ставят по клиническим признакам. Окончательный — с помощью реакции иммунодиффузии, реакции коагглютинации и других серологических методов. Разработаны праймеры для выявления генома вируса мешотчатого расплода методом полимеразной цепной реакции [26, 35].

В больных семьях рекомендуется замена матки [31]. В продаже имеются противовирус-

ные препараты для пчёл, вместе с тем достоверной информации об их эффективности при мешотчатом расплоде нет.

Болезнь деформации крыльев пчёл (см. пар. 1.2.2.3.2). Вирус деформации крыльев также принадлежит сем. *Iflaviridae* роду *Iflavirus*: Deformed wing virus-Itali (DWV) и Kakugovirus [22, 30]. Хозяевами вируса деформации крыльев являются пчёлы, шмели и клещи *Varroa destructor*. Как латентная инфекция вирус распространён очень широко, однако заболевание пчёл с явными клиническими признаками возможно только при наличии клещей. Заражение происходит при кормовых контактах пчёл, установлен трансовариальный путь передачи вируса, но самый эффективный — через клещей *Varroa destructor* [19].

Погибшие куколки пчёл не имеют специфических клинических признаков болезни. Дожившие до стадии имаго часто имеют уродства в виде деформированных крыльев, укороченного брюшка. Пчёлы с деформированными крыльями могут жить некоторое время внутри улья, но при попытке облёта погибают. Пчёлы с укороченным брюшком могут летать, но время их жизни сокращено [5, 8].

Предварительный диагноз ставят по клиническим признакам. Окончательный — с помощью реакции иммунодиффузии, разработаны праймеры для выявления генома вируса деформации крыльев методом полимеразной цепной реакции [35].

Необходимо поддерживать уровень заклещённости семей пчёл ниже 4%.

Хронический паралич пчёл (см. пар. 1.2.2.3.2). Вирус хронического паралича принадлежит сем. *Iflaviridae* роду *Iflavirus*: Beeslow paralisis virus (BsPV) [14].

Хозяевами вируса хронического паралича являются пчёлы. Вирус не зависит от каких-либо других патогенов пчёл, заражение происходит через корм и при контакте пчёл через поверхность тела. Возможен трансовариальный путь заражения инфицированными матками через яйца. Болезнь протекает в более тяжёлой форме при наличии некачественных кормов (падь), большой плотности пчелиных семей на местности.

Клинические признаки: трясущиеся, с парализованными конечностями, иногда безволосые, блестящие пчёлы [20].

Диагноз ставят с помощью реакции иммунодиффузии, разработаны праймеры для выявления генома вируса методом полимеразной цепной реакции.

В больных семьях рекомендуется замена матки. Для снижения ущерба применяют препарат эндоглюкин [1].

Острый паралич пчёл (см. пар. 1.2.2.3.1). Вирус острого паралича пчёл принадлежит сем. *Dicistroviridae* роду *Aparavirus*, вирусы: 1) Acute bee paralasis virus (ABPV); 2) Israeli acute paralisis virus (IABV); 3) Kashmir bee virus (KBV) [16, 18, 27, 33].

Хозяевами вируса острого паралича пчёл являются пчёлы и шмели. Как латентная инфекция вирус распространён широко, тем не менее заболевание пчёл с летальным исходом возможно только при наличии клещей *Varroa destructor*. Заражение происходит при кормовых контактах пчёл, но самый эффективный путь — через клещей *V. destructor* [2, 8, 9].

От вируса острого паралича погибают личинки, куколки и взрослые пчёлы, однако специфических клинических признаков болезни нет.

Диагноз ставят с помощью реакции иммунодиффузии, разработаны праймеры для выявления генома вируса методом полимеразной цепной реакции [3, 35].

Необходимо поддерживать уровень заклещённости семей пчёл ниже 4%.

Болезнь чёрных маточников (см. пар. 1.2.2.3.1). Вирус чёрных маточников принадлежит сем. *Dicistroviridae* [18]. Хозяевами вируса чёрных маточников являются пчёлы. Заражение происходит при кормовых контактах пчёл, более эффективно при наличии *N. apis*, паразитирующей в кишечнике пчёл.

Погибают личинки и куколки маток, стенки маточников при этом покрываются чёрными пятнами. При гибели личинок рабочих особей клинические признаки напоминают мешотчатый расплод. Взрослые пчёлы погибают от вируса только при наличии в их кишечнике *N. apis*, специфических клинических признаков болезни при этом нет [16].

Диагноз ставят с помощью реакции иммунодиффузии, разработаны праймеры для выявления генома вируса методом полимеразной цепной реакции. Меры профилактики не разработаны.

Филаментовироз. Возбудитель филаментовироза нитевидный вирус неклассифицирован. Этот вирус также связан с микроспоридией *Nosema apis* и не зависит от клещей *Varroa destructor*, но коренным образом отличается от всех остальных вирусов. Нуклеокапсид вируса, имеющий форму нити толщиной 60 нм и длиной 2860–3340 нм, плотно свернут и заключён внутри трехслойной оболочки. Целые вирионы нитевидного вируса имеют форму от сферической до палочковидной с размером 70–150 × 330–470 нм. Геном представлен молекулой ДНК [25].

Хозяевами нитевидного вируса являются пчёлы. Заражение происходит при кормовых контактах пчёл, более эффективно — при наличии *N. apis*, паразитирующей в кишечнике пчёл.

Филаментовироз — болезнь взрослых пчёл. Большую часть года протекает в латентной форме. Обострение происходит весной, особенно тяжело протекает в сочетании с *N. apis*. У больных пчёл гемолимфа становится мутной или даже молочно-белой от заполняющих её вирионов.

Диагноз ставят методом электронной микроскопии по уникальной морфологии вирионов или с помощью реакции иммунодиффузии [3].

Для снижения ущерба применяют препарат эндоглюкин [1].

Литература

1. *Аликин Ю.С., Афиногенов А.З., Батуев Ю.М. и др.* Эндоглюкин — противовирусный препарат и стимулятор развития пчёл // Пчеловодство. — 2003. — № 6. — С. 26–28; № 7. — С. 33–34.
2. *Батуев Ю.М.* Новое о вирусе паралича // Пчеловодство. — 1979. — № 7. — С. 10–11.
3. *Батуев Ю.М.* Диагностика вирусных болезней пчёл // Пчеловодство. — 1983. — № 12. — С. 16–18.
4. *Батуев Ю.М.* Мешотчатый расплод // Пчеловодство. — 2010. — № 10. — С. 24–27.
5. *Батуев Ю.М., Гробов О.Ф.* Болезнь деформации крыла // Пчеловодство. — 2003. — № 1. — С. 28–30.
6. *Батуев Ю.М., Гробов О.Ф., Березина Л.К. и др.* Опустошительная гибель пчёл в США // Пчеловодство. — 2008. — № 5. — С. 28–30.
7. *Батуев Ю.М., Карцев В.М., Березин М.В.* Проблема сокращения численности семей пчёл // Пчеловодство. — 2010. — № 4. — С. 28–30.
8. *Гробов О.Ф., Батуев Ю.М., Кузьмичёва Н.В. и др.* Вирозы пчёл // Пчеловодство. — 2006. — № 7. — С. 26–28; № 8. — С. 27–28; № 9. — С. 27–29; № 10. — С. 25–26.
9. *Гробов О.Ф., Гузева Л.Н., Микитюк В.В. и др.* Клещ варроа — переносчик возбудителей заболеваний пчёл // Пчеловодство. — 1985. — № 6. — С. 15–16.
10. *Bailey L.* Virus infections // In: Infections Diseases of the Honey-Bee. — London: Land Books Ltd, 1963. — P. 76–81.
11. *Bailey L.* The incidence of virus diseases in the honeybee // Ann. Appl. Biol. — 1967. — V. 60. — № 1. — P. 43–48.
12. *Bailey L.* Virus Diseases of the Honeybee // Roth. Exp. Stn. — 1970. — V. 2. — P. 171–183.
13. *Bailey L.* Recent research on honeybee viruses // Bee World. — 1975. — V. 56. — № 2. — P. 55–64.
14. *Bailey L.* Viruses attacking the honeybee // Adv. Virus. Res. — 1976. — V. 20. — P. 271–304.
15. *Bailey L., Ball B.V., Perry J.N.* The prevalence of viruses of honey bees in Britain // Ann. Appl. Biol. — 1981. — V. 97. — № 1. — P. 109–118.
16. *Bailey L., Woods R.D.* Two more small RNA viruses from honey bees and further observations on sacbrood and acute bee-paralysis viruses // J. Gener. Virol. — 1977. — V. 37. — P. 175–182.
17. *Baker A.C., Schroeder D.C.* The use of RNA-dependent RNA polymerase for the taxonomic assignment of Picorna-like viruses (order Picornavirales) infecting Apis mellifera L. population // Virology. — 2008. — V. 22. — P. 5–10.
18. *Bonning B.C., Miller W.A.* Dicistroviruses // Ann. Rev. Entomol. — 2010. — V. 55. — P. 129–150.
19. *Bowen-Walker P.L., Martin S.J., Gunn A.* The transmission of deformed wing virus between honey bee (Apis mellifera L.) by the ectoparasitic mit Varroa jacobsoni Oud // J. Invert. Pathol. — 1999. — V. 73. — P. 101–106.
20. *Burnside C.E.* The cause of paralysis of honeybees // Amer. Bee J. — 1945. — V.85. — P. 354–355.
21. *Chen Y., Pettis J.S., Feldlaufer M.F.* Detection of multiple viruses in queens of the honey bee Apis mellifera L. // J. Invert. Pathol. — 2005. — V. 90. — P. 118–121.
22. *Chen Y.P., Nakashima N., Christian P.D. et al.* Iflaviridae // In: Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 846–849.

23. *Chen Y., Siede R.* Honey Bee Viruses // Adv. Vir. Res. — 2007. — V. 70. — P. 33–80.
24. *Ghosh R.C., Ball B.V., Willcocks M.M. et al.* The nucleotide sequence of sacbrood virus of the honey bee: an insect picorna-like virus // J. Gen. Virol. — 1999. — V. 80. — P. 1541–1549.
25. *Clark T.B.* A filamentous virus of the honey bee // J. Invert. Pathol. — 1978. — V. 32. — P. 332–340.
26. *Grabensteiner E., Ritter W., Carter M.J. et al.* Sacbrood Virus of the Honeybee (Apis mellifera): Rapid Identification and Phylogenetic Analysis Using Reverse Transcription-PCR // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 2001. — V. 8. — № 1. — P. 93–104.
27. *Koonin E.V., Gorbalenya A.E.* An insect picornavirus may have genome organisation similar to that of caliciviruses // FEBS Lett. — 1992. — V. 297. — P. 81–86.
28. *Lanzi G., de Miranda J.R., Boniotti M.B. et al.* Molecular and biological characterization of deformed wing virus of honeybees (Apis mel. L.) // J. Virol. — 2006. — V. 80. — P. 4998–5009.
29. *Miranda J.R., Drebot M., Tyler S. et al.* Complete nucleotide sequence of Kashmir bee virus and comparison with acute bee paralysis virus // J. Gen. Virol. — 2004. — V. 85. — P. 2263–2270.
30. *Miranda J.R., Genersch E.* Deformed wing virus // J. Invertebr. Patol. — 2010. — V. 103 (Suppl. 1) — P. S48–S61.
31. *Morgenthaler O.* Notizen aus der Bienenabteilung Liebefeld // Schweiz. Bienen. — 1947. — V. 70. — P. 148–151.
32. *Ongus J.R., Peters D., Bonmatin J. et al.* Complete sequence of a picorna-like virus of the genus Iflavirus replication in the mite *Varroa destructor* // J. Gen. Virol. — 2004. — V. 85. — P. 3747–3755.
33. *Sasaki J., Nakashima N., Saito H. et al.* An insect picornalike virus, Plautia stali intestine virus, has genes of capsid proteins in the 3′ part of the genome // Virology. — 1998. — V. 244. — P. 50–58.
34. *Shen M., Cui L., Ostiguy N. et al.* Intricate transmission routes and intercations between picorna-like viruses (Kashmir bee virus and Sacbrood virus) with the honeybee host and the parasitic varroa mite // J. Gen. Virol. — 2005. — V. 86. — P. 2281–2289.
35. *Tentcheva D., Gauthier L., Zappulla N. et al.* Prevalence and Seasonal Variations of Six Bee Viruses in Apis mellifera L. and *Varroa destructor* Mite Populations in France // Appl. Env. Microbiol. — 2004. — V. 70. — P. 7185–7191.
36. *White G.F.* Sacbrood // US Depart. Agricult. Bul. — 1917. — V. 431. — P. 1–55.

Предметный указатель

Львов Д.К., Щелканов М.Ю.

Вирус

Абрас (ABRV — Abras virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287

Абу-Мина (ABMV — Abu Mina virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 281

Абу-Хаммад (AHV — Abu Hammad virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 281

авастровирус:
- 1 (AAstV 1 — avastrovirus 1) (*Astroviridae*, *Avastrovirus*); синоним: астровирус индюков 1: 274, 275, 1072
- 2 (AAstV 2 — avastrovirus 2) (*Astroviridae*, *Avastrovirus*); синонимы: вирус нефрита птиц {1, 2}, астровирус кур {1, 2}: 274, 275, 1072
- 3 (AAstV 3 — avastrovirus 3) (*Astroviridae*, *Avastrovirus*); синонимы: астровирус индюков 2, астровирус уток, вирус гепатита утят: 274, 275, 1072, 1114

австралийский латентный вирус люцерны (LALV — lucerne Australian latent virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*): 250, 253

австралийских креветок (AUSSV — Australian shrimp virus) — см. поражающий жабры креветок: 218

австралийского энцефалита (AUSEV — Australian encephalitis virus) — см. энцефалита долины Муррея: 342

агент обезьян 8 (SA8 — simian agent 8) — см. герпесвирус мартышек 2: 142

Агуакате (AGUV — Aguacate virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 289

аденоассоциированный вирус:
- 1 (AAV-1 — adeno-associated virus-1) (*Parvoviridae*, *Dependovirus*); синоним: аденоассоциированный вирус 6: 173
- 2 (AAV-2 — adeno-associated virus-2) (*Parvoviridae*, *Dependovirus*): 173
- 3 (AAV-3 — adeno-associated virus-3) (*Parvoviridae*, *Dependovirus*): 173
- 4 (AAV-4 — adeno-associated virus-4) (*Parvoviridae*, *Dependovirus*): 173
- 5 (AAV-5 — adeno-associated virus-5) (*Parvoviridae*, *Dependovirus*): 173
- 6 (AAV-6 — adeno-associated virus-6) — см. аденоассоциированный вирус 1: 173
- 7 (AAV-7 — adeno-associated virus-7) (*Parvoviridae*, *Dependovirus*): 173
- 8 (AAV-8 — adeno-associated virus-8) (*Parvoviridae*, *Dependovirus*): 173
- 9 (AAV-9 — adeno-associated virus-9) (*Parvoviridae*, *Dependovirus*): 173
- змей (SAAV — snake adeno-associated virus) (*Parvoviridae*, *Dependovirus*): 173
- крупного рогатого скота (BAAV — bovine adeno-associated virus) (*Parvoviridae*, *Dependovirus*): 173
- лошадей (EAAV — equine adeno-associated virus) (*Parvoviridae*, *Dependovirus*): 173
- овец (OAAV — ovine adeno-associated virus) (*Parvoviridae*, *Dependovirus*): 173
- собак (CAAV — canine adeno-associated virus) (*Parvoviridae*, *Dependovirus*): 173

аденовирус:
- альпака A (AlAdV-A — alpaca adenovirus A) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 145
- белок A (SqAdV-A — squirrel adenovirus A) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 146
- больших синиц (GTAdV — great tit adenovirus) (*Adenoviridae*, *Siadenovirus*): 146

– бородатой агамы (BDAdV — Bearded dragon adenovirus) (*Adenoviridae*, *Atadenovirus*): 145
– голубей (PiAdV — pigeon adenovirus) (*Adenoviridae*, *Aviadenovirus*): 145, 1068, 1070
– гусей (GoAdV — goose adenovirus) (*Adenoviridae*, *Aviadenovirus*): 145, 1068, 1070
– змей (SnAdV — snake adenovirus) (*Adenoviridae*, *Atadenovirus*): 145
– индеек:
-- A (TAdV-A — turkey adenovirus A) (*Adenoviridae*, *Siadenovirus*): 146, 1068, 1070
-- B (TAdV-B — turkey adenovirus B) (*Adenoviridae*, *Aviadenovirus*): 146, 1068, 1070
– крупного рогатого скота:
-- A (BAdV-A — bovine adenovirus A) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 146, 866, 898–900
-- B (BAdV-B — bovine adenovirus B) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 146, 866, 898–900
-- C (BAdV-C — bovine adenovirus C) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 146, 866, 898–900
-- D (BAdV-D — bovine adenovirus D) (*Adenoviridae*, *Atadenovirus*): 146, 866, 898–900
– летучих мышей:
-- A (BtAdV-A — bat adenovirus A) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 145
-- B (BtAdV-B — bat adenovirus B) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 145
– лошадей:
-- A (EAdV-A — equine adenovirus A) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 146, 924, 940
-- B (EAdV-B — equine adenovirus B) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 146, 924, 940
– лягушек (FrAdV — frog adenovirus) (*Adenoviridae*, *Siadenovirus*): 146
– морских свинок A (GPAdV-A — guinea pig adenovirus A) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 146
– мышей:
-- A (MAdV-A — murine adenovirus A) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 146, 1002, 1025, 1026
-- B (MAdV-B — murine adenovirus B) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 146, 1002, 1025, 1026
-- C (MAdV-C — murine adenovirus C) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 146, 1002, 1025, 1026
– обезьян:
-- A (SAdV-A — simian adenovirus A) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 146, 1045, 1061, 1062
-- B (SAdV-B — simian adenovirus B) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 146, 1045, 1061, 1062
– овец:
-- A (OAdV-A — ovine adenovirus A) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 145
-- B (OAdV-B — ovine adenovirus B) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 146
-- C (OAdV-C — ovine adenovirus C) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 146
-- D (OAdV-D — ovine adenovirus D) (*Adenoviridae*, *Atadenovirus*): 146
– опоссумов (PoAdV — possum adenovirus) (*Adenoviridae*, *Atadenovirus*): 145
– осетров A (WSAdV-A — White sturgeon adenovirus A) (*Adenoviridae*, *Ichtadenovirus*): 145
– попугаев:
-- A (PsAdV-A — psittacine adenovirus A) (*Adenoviridae*, *Aviadenovirus*): 145, 1070
-- B (PsAdV-B — psittacine adenovirus B) (*Adenoviridae*, *Siadenovirus*): 145, 1070
– птиц:
-- A (FAdV — fowl adenovirus A) (*Adenoviridae*, *Aviadenovirus*): 145, 1070
-- B (FAdV — fowl adenovirus B) (*Adenoviridae*, *Aviadenovirus*): 145, 1070
-- C (FAdV — fowl adenovirus C) (*Adenoviridae*, *Aviadenovirus*): 145, 1070
-- D (FAdV — fowl adenovirus D) (*Adenoviridae*, *Aviadenovirus*): 145, 1070
-- E (FAdV — fowl adenovirus E) (*Adenoviridae*, *Aviadenovirus*): 145, 1070
– свиней:
-- A (PAdV-A — porcine adenovirus A) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 146, 827, 860
-- B (PAdV-B — porcine adenovirus B) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 146, 827, 860
-- C (PAdV-C — porcine adenovirus C) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 146, 827, 860
– собак A (CAdV-A — canine adenovirus A) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*); синимы: вирус инфекционного гепатита собак, вирус болезни Рубарта: 146, 945, 957–960
– соколов A (FaAdV — falcon adenovirus A) (*Adenoviridae*, *Aviadenovirus*): 145, 1070
– тупай A (TSAdV-A — tree shrew adenovirus A) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 145
– уток:
-- A (DAdV-A — duck adenovirus A) (*Adenoviridae*, *Atadenovirus*); синоним: вирус синдрома снижения яйценоскости-76 (ВССЯ-76): 145, 1068, 1070, 1094–1096
-- B (DAdV-B — duck adenovirus B) (*Adenoviridae*, *Aviadenovirus*): 145, 1068, 1070
– хамелеонов (ChAdV — Chameleon adenovirus) (*Adenoviridae*, *Atadenovirus*): 145
– хищных птиц (RAdV — raptor adenovirus) (*Adenoviridae*, *Siadenovirus*): 146
– целебесских черепах (STAdV — Sulawesi tortoise adenovirus) (*Adenoviridae*, *Siadenovirus*): 146
– человека:
-- A (HAdV-A — human adenovirus A) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 146, 150, 592
-- B (HAdV-B — human adenovirus B) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 146, 149, 150, 592

–– C (HAdV-C — human adenovirus C) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 145, 149, 592, 593
–– D (HAdV-D — human adenovirus D) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 146, 149, 592, 593
–– E (HAdV-E — human adenovirus E) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 146, 592–594
–– F (HAdV-F — human adenovirus F) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 146, 147, 149, 592
–– G (HAdV-G — human adenovirus G) (*Adenoviridae*, *Mastadenovirus*): 146, 149, 592

аденоматоза овечьих лёгких — см. овец Джагсикте: 325

Адриа (ADRV — Adria virus virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 290

азиатской вишни:
– 1 (APV1 — Asian *Prunus* virus 1) (*Betaflexiviridae*, *Foveavirus*): 263
– 2 (APV2 — Asian *Prunus* virus 2) (*Betaflexiviridae*, *Foveavirus*): 263
– 3 (APV3 — Asian *Prunus* virus 3) (*Betaflexiviridae*, *Foveavirus*): 263

Айно (AIV — Aino virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 288

Айши (AiV — Aichi virus) (*Picornaviridae*, *Kobuvirus*); серотипы: AiV-1, CKV (canine kobuvirus — кобувирус собак), MuKV (murine kobuvirus — кобувирус мышей): 221, 222, 237, 245, 515–516

Акабане (AKAV — Akabane virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287

Акара (ACAV — Acara virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286

аквамавирус тюленей A (SAMV-A — seal aquamavirus A) (*Picornaviridae*, *Aquamavirus*): 221, 233

аквареовирус:
– A (AQRV-A — aquareovirus A) (*Reoviridae*, *Aquareovirus*); синоним: реовирус кеты CS: 316
– B (AQRV-B — aquareovirus B) (*Reoviridae*, *Aquareovirus*); синоним: реовирус чавычи: 316
– C (AQRV-C — aquareovirus C) (*Reoviridae*, *Aquareovirus*); синоним: реовирус золотистого синца: 316
– D (AQRV-D — aquareovirus D) (*Reoviridae*, *Aquareovirus*); синоним: реовирус канального сомика: 316
– E (AQRV-E — aquareovirus E) (*Reoviridae*, *Aquareovirus*); синоним: реовирус палтуса: 316
– F (AQRV-F — aquareovirus F) (*Reoviridae*, *Aquareovirus*); синоним: реовирус кеты PSR: 316
– G (AQRV-G — aquareovirus G) (*Reoviridae*, *Aquareovirus*); синоним: реовирус американского белого амура: 316

Аладжуела (ALJV — Alajuela virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285

Аленквер (ALEV — Alenquer virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 289, 756, 757

алеутской болезни норок (AMDV — Aleutian mink disease virus) (*Parvoviridae*, *Amdovirus*): 173, 960–963

Алпахуайо (ALLV — Allpahuayo virus) (*Arenaviridae*, *Arenavirus*): 271, 272, 793

Алтай (ALTV — Altai virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280, 796

Алфай (ALFV — Alfuy virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 342

Алхурма — см. геморрагической лихорадки Алхурма: 343, 367, 768–770

альстромерии (AlsMV — *Alstroemeria* virus) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258

альфакоронавирус:
– 1 (AlphaCoV 1 — alphacoronavirus 1) (*Coronaviridae*, *Alphacoronavirus*); синонимы: коронавирус собак, коронавирус кошек, респираторный вирус свиней, вирус трансмиссивного гастроэнтерита свиней: 206, 211–218, 945, 949–953, 827, 846–848, 968, 971–975
– 2 (AlphaCoV 2 — alphacoronavirus 2) (*Coronaviridae*, *Alphacoronavirus*); синонимы: коронавирус энтерита хорьков, коронавирус системного воспаления хорьков, коронавирус норок: 211–218

Альфатрон (ALPHV — Alphatron virus) — см. Норфолк: 303

Амапари (AMAV — Amapari virus) (*Arenaviridae*, *Arenavirus*): 271, 272, 793

американский вирус полосатой мозаичности пшеницы (WASMV — wheat American striate mosaic virus) (*Rhabdoviridae*, *Cytorhabdovirus*): 197

американский латентный вирус маниока (CsALV — cassava American latent virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*): 250, 253

Амур (AMRV — Amur virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 250, 253

Ананиндоа (ANUV — Ananindeua virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285

анатолийский вирус кольцевой пятнистости винограда (GARSV — grapevine Anatolian ringspot virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*): 250, 253

Андес (ANDV — Andes virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 286, 796

андский латентный вирус картофеля (APLV — Andean potato latent virus) (*Tymoviridae*, *Tymovirus*): 268

анемии цыплят (ВАЦ) (CAV — chicken anemia virus) (*Circoviridae*, *Gyrovirus*): 1067, 1071, 1081–1084

Анофелес A (ANAV — Anopheles A virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 283

Анофелес B (ANBV — Anopheles B virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 283

Антекуэра (ANTV — Antequera virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292

Анхемби (AMBV — Anhembi virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284

Апеу (APEUV — Apeu virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285, 741, 1046

Апои (APOIV — Apoi virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 344

Араван (ARANV — Aravan virus) (*Rhabdoviridae*, *Lyssavirus*): 198

Арагуари (ARGV — Araguary virus) (*Orthomyxoviridae*, *Thogotovirus*): 787

Араракуара (ARAV — Araraquara virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280, 796
Арбиа (ARBV — Arbia virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 290
арканзасский вирус мозаики вигны (ArkCPMV — Arkansas cowpea mosaic virus) — см. обширной мозаики вигны: 250
Армеро (ARMV — Armero virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 289
Ароа (AROAV — Aroa virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 342, 736
Аройо (WWAV — Whitewater Arroyo virus) (*Arenaviridae*, *Arenavirus*): 271, 793, 794
арракачи A (AVA — arracacha virus A) (*Secoviridae*, *Nepovirus*): 250, 253
Арташат (ARTSV — Artashat) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
артериита лошадей (EAV — equine arteritis virus) (*Arteriviridae*, *Arterivirus*): 206, 208–210, 924, 937–941
артрита-энцефалита коз (CAEV — caprine arthritis encephalitis virus) (*Retroviridae*, *Lentivirus*): 180, 903–908
Артыбаш (ARTV — Artybash virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280, 796
Аруматеуа (ARUV — Arumateua virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 283
Асама (ASAV — Asama virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280, 796
асимптоматичный вирус амброзии 1 (ASV1 — *Ambrosia* asymptomatic virus) (*Alphaflexiviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 258
астровирус:
– дельфинов-афалин (BNDAst — bottle-nosed dolphin astrovirus) — см. мамастровирус 7: 275
– индюков:
-- 1 (TAstV 1 — turkey astrovirus 1) — см. авастровирус 1: 275, 1072
-- 2 (TAstV 2 — turkey astrovirus 2) — см. авастровирус 3: 275, 1072
-- 3 (TAstV 3 — turkey astrovirus 3) — см. авастровирус 3: 275, 1072
– калифорнийских морских львов:
-- 1 (CaSLAst 1 — California sea lion astrovirus 1) — см. мамастровирус 11: 275
-- 2 (CaSLAst 2 — California sea lion astrovirus 2) — см. мамастровирус 4: 275
– кошек (FAstV — feline astrovirus) — см. мамастровирус 2: 275
– астровирус кур:
-- 1 (CAstV 1 — chicken astrovirus 1) — см. авастровирус 2: 275, 1072
-- 2 (CAstV 2 — chicken astrovirus 2) — см. авастровирус 2: 275, 1072
– астровирус летучих мышей:
-- Hp/Guangxi/LC03/2007 (BAstVLC03 — bat astrovirus Hp/Guangxi/LC03/2007) — см. мамастровирус 17: 275
-- Tm/Guangxi/LD04/2007 (BAstVLD04 — bat astrovirus Tm/Guangxi/LD04/2007) — см. мамастровирус 19: 275
-- Tm/Guangxi/LD71/2007 (BAstVLD71 — bat astrovirus Tm/Guangxi/LD71/2007) — см. мамастровирус 12: 275
-- Tm/Guangxi/LD77/2007 (BAstVLD77 — bat astrovirus Tm/Guangxi/LD77/2007) — см. мамастровирус 15: 275
-- 1 AFCD11 (BAstV 1 AFCD11 — bat astrovirus 1 AFCD11) — см мамастровирус 16: 275
-- 1 AFCD57 (BAstV 1 AFCD57 — bat astrovirus 1 AFCD57) — см. мамастровирус 14: 275
-- 1 AFCD337 (BAstV 1 AFCD337 — bat astrovirus 1 AFCD337) — см. мамастровирус 18: 275
– норок (MAstV — mink astrovirus) — см. мамастровирус 10: 275
– овец 1 (OAstV 1 — ovine astrovirus 1) — см. мамастровирус 13: 275
– свиней (PAstV — porcine astrovirus) — см. мамастровирус 3: 275
– собак (CAst — canine astrovirus) — см. мамастровирус 5: 275
– уток (DAstV — duck astrovirus) — см. авастровирус 3: 275
– астровирус человека:
-- 1 (HAstV 1 — human astrovirus 1) — см. мамастровирус 1: 275, 530, 531
-- 2 (HAstV 2 — human astrovirus 2) — см. мамастровирус 1: 275, 530, 531
-- 3 (HAstV 3 — human astrovirus 3) — см. мамастровирус 1: 275, 530, 531
-- 4 (HAstV 4 — human astrovirus 4) — см. мамастровирус 1: 275, 530, 531
-- 5 (HAstV 5 — human astrovirus 5) — см. мамастровирус 1: 275, 530, 531
-- 6 (HAstV 6 — human astrovirus 6) — см. мамастровирус 1: 275, 530, 531
-- 7 (HAstV 7 — human astrovirus 7) — см. мамастровирус 1: 275, 530, 531
-- 8 (HAstV 8 — human astrovirus 8) — см. мамастровирус 1: 275, 530, 531
-- MLB1 (HAstV MLB1 — human astrovirus MLB1) — см. мамастровирус 6: 275, 530, 531
-- MLB2 (HAstV MLB2 — human astrovirus MLB2) — см. мамастровирус 8: 275, 530, 531
-- VA1 (HAstV VA1 — human astrovirus VA1) — см. мамастровирус 9: 275, 530, 531
Атолл Джонстон (JAV — Johnston Atoll virus) (*Orthomyxoviridae*, неидентифицирован до уровня рода): 273, 313
атрофии нервов:
– арабского морского окуня (GGNNV — greasy grouper nervous necrosis virus) (*Nodaviridae*, *Betanodavirus*): 306

– атлантической трески (ACNNV — Atlantic cod nervous necrosis virus) (*Nodaviridae*, *Betanodavirus*): 305
– зубастых каранксов (SJNNV — striped jack nervous necrosis virus) (*Nodaviridae*, *Betanodavirus*): 305
– камбалы (BFNNV — Barfin flounder nervous necrosis virus) (*Nodaviridae*, *Betanodavirus*): 306
– каменных окуней (DGNNV — dragon grouper nervous necrosis virus) (*Nodaviridae*, *Betanodavirus*): 306
– малабарского морского окуня (MGNNV — Malabaricus grouper nervous necrosis virus) (*Nodaviridae*, *Betanodavirus*): 306
– морских окуней (RGNNV — redspotted grouper nervous necrosis virus) (*Betaviridae*, *Alphanodavirus*): 306
– сенегальского палтуса (SSNNV — *Solea senegalensis* nervous necrosis virus) (*Nodaviridae*, *Alphanodavirus*): 306
– тигровой фугу (TPNNV — tiger puffer nervous necrosis virus) (*Nodaviridae*, *Betanodavirus*): 306
– японской камбалы (JFNNV — Japanese flounder nervous necrosis virus) (*Nodaviridae*, *Betanodavirus*): 306
Ауески (AuDV — Aujeszky's disease virus) — см. герпесвирус свиней 1: 133, 134, 139, 140, 827, 848–851
Ауздук — см. болезни Ауздук верблюдов: 180
аукуба-мозаики картофеля (PAMV — potato aucuba mosaic virus) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258, 261
Аура (AURAV — Aura virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*): 338
африканских зелёных мартышек (SIV-agm — African green monkey simian immunodeficiency virus) (*Retroviridae*, *Lentivirus*): 325, 1044, 1045, 1055, 1062, 106, 1065
африканской чумы лошадей (AHSV — African horse sickness virus) (*Reoviridae*, *Orbivirus*): 318, 924–927
африканской чумы свиней (АЧС) (ASFV — African swine fever virus) (*Asfarviridae*, *Asfivirus*): 152, 826, 827, 841–846
Бабанки (BBKV — Babanki virus) — см. Синдбис: 71, 338, 702, 703
Бабахойя (BABV — Babahoya virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287
Багаза (BAGV — Bagaza virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 342
Багги-Крик (Buggy Creek virus) — см. Форт-Морган: 338
Байо (BAYV — Bayou virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280, 796, 803
Бакау (BAKV — Bakau virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 283, 295
банана X (PlVX — plantain virus X) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
Бангвана (BUNGOV — Bungowannah virus) (*Flaviviridae*, *Pestivirus*): 828
Банги (BGIV — Bangui virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
Бандиа (BDAV — Bandia virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 282
Банзи (BANV — Banzi virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 343, 733
Банна (BAV — Banna virus) (*Reoviridae*, *Seadornavirus*): 319, 753
Бармах-Форест (BFV — Barmah forest virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*): 339, 712
Барранкуэра (BQSV — Barranquera virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
Батаи (BATV — Batai virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284, 295, 443, 736–739
Батама (BMAV — Batama virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 288
Баткен (BKNV — Batken virus) — см. Дхори: 786–788
Баттонвиллоу (BUTV — Buttonwillow virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287
Бату Кейв (BCV — Batu Cave virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 344
Бахиг (BAHV — Bahig virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 288, 295
Башкирия (BASHV — Bashkiriya virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280
Бвамба (BWAV — Bwamba virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284, 739, 740
Бебару (BEBV — Bebaru virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*): 338
Белград (BLGV — Belgrad virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280, 797, 798
Белем (BLMV — Belem virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
беличьих обезьян — см. ретровирус беличьих обезьян: 325
белой кольцевой пятнистости томата (TWRSV — tomato white ringspot virus) — см. жёлтой кольцевой пятнистости артишока: 250
Бельмонт (BELV — Belmont virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
Беневидес (BVSV — Benevides virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286
Бенфика (BENV — Benfica virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286
Бермейо (BMJV — Bermejo virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280
Берн (BEV — Berne virus) — см. торовирус лошадей: 212, 924
Беррима (BRMV — Berrimah virus) (*Rhabdoviridae*, *Ephemerovirus*): 198
Бертиога (BERV — Bertioga virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285
бесплодной карликовости кукурузы (MSSV — maize sterile stunt virus) — см. жёлтой полосатой мозаики ячменя: 197

бессимптомный вирус:
– бузины (ElSLV — elderberry symptomless virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262
– лилий (LSV — lily symptomless virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262, 264
– нарцисса (NSV — narcissus symptomless virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 263
бетакоронавирус 1 (BetaCoV 1 — Betacoronavirus 1) (*Coronaviridae*, *Betacoronavirus*, подрод A); синонимы: коронавирус крупного рогатого скота, коронавирус лошадей, коронавирус человека OC43, гемагглютинирующий вирус энцефаломиелита свиней: 211, 212, 215
бешенства (RABV — rabies rhabdovirus) (*Rhabdoviridae*, *Lyssavirus*): 32, 104, 118, 189, 197–201, 359, 364, 366, 380, 397, 399, 400, 416, 417, 430, 434, 469, 811–818, 850, 912, 924, 968, 1040, 1044
Бимити (BIMV — Bimiti virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285
Бирао (BIRV — Birao virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284
Бирнавирус:
– дрозофил (DBV — *Drosophila* birnavirus) (*Birnaviridae*, неклассифицировн до уровня рода): 277, 278
– коловраток (RBV — *Rotifera* birnavirus) (*Birnaviridae*, неклассифицировн до уровня рода): 277, 278
Бладленд-Лейк (BLLV — Bloodland Lake virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280
блуждания прожилок скального винограда (GRVFV — grapevine rupestris vein feathering virus) (*Tymoviridae*, *Marafivirus*): 268
Блу-Ривер (BRV — Blue River virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 281
Блэк-Крик-Кэнал (BCCV — Black Creek Canal virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280, 796
блютанг — см. синего языка: 318, 864, 866, 868, 896–898, 904, 922, 923
Бобайя (BOBV — Bobaya virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
Бобиа (BIAV — Bobia virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287
Бозо (BOZOV — Bozo virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284
бокавирус:
– свиней (PBoV — porcine bocavirus) (*Parvoviridae*, *Bocavirus*): 173, 828
– человека:
–– 1 (HBoV-1 — human bocavirus-1) (*Parvoviridae*, *Bocavirus*): 173, 655–665
–– 2 (HBoV-2 — human bocavirus-2) (*Parvoviridae*, *Bocavirus*): 173, 655–665
–– 3 (HBoV-3 — human bocavirus-3) (*Parvoviridae*, *Bocavirus*): 173, 655–665
–– 4 (HBoV-4 — human bocavirus-4) (*Parvoviridae*, *Bocavirus*): 173, 655–665
болгарский латентный вирус винограда (GBLV — grapevine Bulgarian latent virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*): 250, 253
Боле (BIV — Bohle iridovirus) (*Iridoviridae*, *Ranavirus*): 164
болезни:
– Ауески (AuDV — Aujeszky's disease virus) — см. герпесвирус свиней 1: 133, 134, 139, 140, 827, 848–851
– Ауздук верблюдов (ADV — Auzduk disease virus) (*Poxviridae*, *Parapoxvirus*); синоним: вирус Ауздук: 180
– блютанг — см. синего языка: 318, 864, 866, 868, 896–898, 904, 922, 923
– Борна (BDV — Borna disease virus) (*Bornaviridae*, *Bornavirus*): 189–191, 924
– Гамборо — см. инфекционной бурсальной болезни: 277, 1067, 1079–1081
– Держи (Derzsy disease virus) — см. энтерита гусей и мускусных утят: 173, 1120–1123
– клюва и оперения попугаеобразных (BFDV — beak and feather disease virus) (*Circoviridae*, *Circovirus*): 186–188, 1071
– лёгких, трахеи и глаз (LETDV — lung-eye-trachea disease-associated virus) — см. герпесвирус морских черепах 6: 141
– леса Кьясанур (KFDV — Kyasanur Forest disease virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 343, 768–769
– Марека:
–– 1-го типа (MarDV-1 — Marek's disease virus type 1) — см. герпесвирус кур 2: 927, 928, 1067, 1070, 1076–1079
–– 2-го типа (MarDV-2 — Marek's disease virus type 2) — см. герпесвирус кур 3: 927, 928, 1067, 1070, 1076–1079
– Ньюкасла (NDV — Newcastle disease virus) — см. парамиксовирус птиц 1: 110, 111, 192, 1075, 1087–1091, 1095, 1105
– овец Найроби (NSDV — Nairobi sheep disease virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 282, 294, 749–750
– Окельбо (Ockelbo disease virus) — см. Синдбис: 71, 338, 702–703
– Пачеко (PADV — Pacheco's disease virus) — см. герпесвирус попугаев 1: 139, 141. 1067, 1070
– Погоста (Pogosta disease virus) — см. Синдбис: 71, 338, 702–703
– Рубарта (Rubarth's disease virus) — см. аденовирус собак A: 146, 945, 957–960
– рябой кожи (LSDV — lumpy skin disease virus) (*Poxviridae*, *Capripoxvirus*): 180
– синего языка: 318, 864, 866, 868, 896–898, 904, 922, 923
– телец включений (IBDV — inclusion body disease virus) (*Arenaviridae*, *Arenavirus*): 271, 273
– Уасингишу (UGDV — Uasin Gishu disease virus) (*Poxviridae*, *Orthopoxvirus*): 180

– Фиджи (FDV — Fiji disease virus) (*Reoviridae*, *Fijivirus*): 316
большеротого окуня (LMBV — largemouth bass virus) — см. ранавирус Сенти-Купер: 164
Борацея (BORV — Boraceia virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 283
бороздчатости:
– древесины скального винограда (GRSPaV — grapevine rupestris stem-pitting-associated virus) (*Betaflexiviridae*, *Foveavirus*): 263
– ствола яблони (ASGV — apple stem grooving virus) (*Betaflexiviridae*, *Capillovirus*); синоним: вирус дырчатости листьев цитрусовых: 256, 262, 264
Ботамби (BOTV — Botambi virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287
Боубуа (BOUV — Bouboui virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 343
Бреда (BREV — Breda virus) — см. торовирус крупного рогатого скота: 212
Бристоль (Bristol virus) — см. ротавирус C: 319, 322
Бруконга (BRUV — Bruconha virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285
Буджару (BUJV — Bujaru virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 289
Буенавентура (BUEV — Buenaventura virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 290
бузины канадской (GEldV — golden elderberry virus) — см. скручивания листьев вишни: 250
Буларра (BoV — Boolarra virus) (*Nodaviridae*, *Alphanodavirus*): 305, 307
Бундибугё (BDBV — Bundibugyo virus) (*Filoviridae*, *Ebolavirus*): 202, 805, 806, 1046
Буньямвера (BUNV — Bunyamwera virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 72, 279, 283, 284, 295, 417, 739–740
Буссуквара (BSQV — Bussuquara virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 342, 736
Бушбуш (BSBV — Bushbush virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286
Бханджа (BHAV — Bhanja virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 289, 295, 296, 780, 781
Бхенди (BHENV — Bhendi virus) (*Geminiviridae*, *Begomovirus*): 351
Бэа-Каньон (BCNV — Bear Canyon virus) (*Arenaviridae*, *Arenavirus*): 271, 272, 793
Вад Медани (WMV — Wad Medani virus) (*Reoviridae*, *Orbivirus*): 318
вакуолизирующий вирус кроликов (RKV — rabbit kidney vacuolating virus) (*Polyomaviridae*, *Polyomavirus*): 185
Валлал (WALV — Wallal virus) (*Reoviridae*, *Orbivirus*): 319
Вановри (WANV — Wanowrie virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
варицелла-вирус обезьян (SVV — simian varicella virus) — см. герпесвирус мартышек 9: 142, 1045, 1052–1054
Варрего (WARV — Warrego virus) (*Reoviridae*, *Orbivirus*): 319
варроа 1 (VDV-1 — *Varroa destructor* virus 1) — см. мешотчатого расплода пчёл: 229, 230, 1135
Ватароа (WHAV — Whataroa virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*): 338, 1073
везикулярного стоматита:
– Алагоас (VSAV — vesicular stomatitis Alagoas virus) (*Rhabdoviridae*, *Vesiculovirus*): 198
– Индиана (VSIV — vesicular stomatitis Indiana virus) (*Rhabdoviridae*, *Vesiculovirus*): 189, 198
– Нью-Джерси (VSNJV — vesicular stomatitis New Jersey virus) (*Rhabdoviridae*, *Vesiculovirus*): 198
везикулярной болезни свиней (SVDV — swine vesicular disease virus) — см. энтеровирус человека B / CV-B5: 235, 827
везикулярной экзантемы свиней (VESV — vesicular exanthema of swine virus) (*Caliciviridae*, *Vesivirus*); синонимы: калицивирус крупного рогатого скота, калицивирус китов, калицивирус приматов, калицивирус рептилий, вирус морских львов Сан-Мигеля, калицивирус скунсов, калицивирус моржей: 303, 304, 827, 1031
Вельдона (WELV — Weldona virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 288
венесуэльского энцефалита лошадей (VEEV — Venezuelan equine encephalitis virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*): 334, 336–338, 698–700, 923, 924, 1068, 1073
вертячки овец — см. шотландского энцефаломиелита овец: 343
весенней виремии карпов (SVCV — spring viraemia of carp virus) (*Rhabdoviridae*, *Vesiculovirus*): 198, 1128, 1132–1134
Вессельсброн (WSLV — Wesselsbron virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 343, 733–734
вздутия побегов какао (CaSSV — cacao swollen shoot virus) — см. некроза какао: 250
вилюйского энцефаломиелита человека (VHEV — Vilyuisk human encephalomyelitis virus) (*Picornaviridae*, *Cardiovirus*): 234, 241, 246, 529
винограда:
– A (GVA — grapevine virus A) (*Betaflexiviridae*, *Vitivirus*): 256, 263, 266
– B (GVB — grapevine virus B) (*Betaflexiviridae*, *Vitivirus*): 263, 266
– D (GVD — grapevine virus D) (*Betaflexiviridae*, *Vitivirus*): 263, 266
– E (GVE — grapevine virus E) (*Betaflexiviridae*, *Vitivirus*): 263, 266
Винчес (VINV — Vinces virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285
Вирджин-Ривер (VRV — Virgin River virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 283
Вироид:
– австралийского винограда (AGVd — Australian grapevine viroid) (*Pospiviroidae*, *Apscaviroid*): 347

– болезни «каданг-каданг» кокосовой пальмы (CCCVd — coconut cadang-cadang viroid) (*Pospiviroidae*, *Cocadviroid*): 347
– болезни «планта махо» томатов (TPMVd — tomato planta macho viroid) (*Pospiviroidae*, *Pospiviroid*): 347
– болезни тинангаджа кокосовой пальмы (CTiVd — coconut tinangaja viroid) (*Pospiviroidae*, *Cocadviroid*): 347
– веретеновидности клубней картофеля (PSTVd — potato spindle tuber viroid) (*Pospiviroidae*, *Pospiviroid*): 347
– жёлтой крапчатости винограда 1 (GYSVd-1 — grapevine yellow speckle viroid 1) (*Pospiviroidae*, *Apscaviroid*): 347
– загара авакадо (ASBVd — avocado sunblotch viroid) (*Avsunviroidae*, *Avsuviroid*): 347
– задержки роста хризантем (CSVd — chrysanthemum stunt viroid) (*Pospiviroidae*, *Pospiviroid*): 347, 348
– ирезине 1 (IrVd-1 — iresine viroid 1) (*Pospiviroidae*, *Pospiviroid*): 347
– искривления стручков острого перца (PCFVd — pepper chat fruit viroid) (*Pospiviroidae*, *Pospiviroid*): 347
– карликовости верхушки томатов (TASVd — tomato apical stunt viroid) (*Pospiviroidae*, *Pospiviroid*): 347
– карликовости хмеля (HpSVd — hop stunt viroid) (*Pospiviroidae*, *Hostuviroid*): 347
– колеус блюме 1 (CbVd-1 — *Coleus blumeii* 1 viroid 1) (*Pospiviroidae*, *Coleviroid*): 347
– колеус блюме 2 (CbVd-2 — *Coleus blumeii* 1 viroid 2) (*Pospiviroidae*, *Coleviroid*): 347
– колеус блюме 3 (CbVd-3 — *Coleus blumeii* 1 viroid 3) (*Pospiviroidae*, *Coleviroid*): 347
– латентной мозаичности персикового дерева (PLMVd — peach latent mosaic viroid) (*Avsunviroidae*, *Pelamoviroid*): 347, 348
– мексиканского дикого картофеля (MPVd — Mexican papita viroid) (*Pospiviroidae*, *Pospiviroid*): 347
– морщинистости яблок (AFCVd — apple fruit crinkle viroid) (*Pospiviroidae*, *Apscaviroid*): 347
– повреждения яблочной кожуры (ASSVd — apple scar skin viroid) (*Pospiviroidae*, *Apscaviroid*): 347
– пузырчатости груши (PBCVd — pear blister canker viroid) (*Pospiviroidae*, *Apscaviroid*): 347
– рябчатости яблок (ADFVd — apple dimple fruit viroid) (*Pospiviroidae*, *Apscaviroid*): 347
– скрученности листьев цитрусовых (CBLVd — citrus bent leaf viroid) (*Pospiviroidae*, *Apscaviroid*): 347
– хлорозной карликовости томатов (TCDVd — tomato chlorotic dwarf viroid) (*Pospiviroidae*, *Pospiviroid*): 347
– хлорозной крапчатости хризантем (CChMVd — chrysanthemum chlorotic mottle viroid) (*Avsunviroidae*, *Pelamoviroid*): 347, 348
– цитрусовых типа «исходный образец» (CVd-OS — citrus viroid original source) (*Pospiviroidae*, *Apscaviroid*): 347
– цитрусовых:
–– IV (CVd-IV — citrus viroid IV) (*Pospiviroidae*, *Cocadviroid*): 347
–– V (CVdV — citrus viroid V) (*Pospiviroidae*, *Apscaviroid*): 347
– шелушения нижней части ствола цитрусовых — см. экзокортиса цитрусовых: 347
– экзокортиса цитрусовых (CEVd — citrus exocortis viroid) (*Pospiviroidae*, *Pospiviroid*); синоним: шелушения нижней части ствола цитрусовых: 347
висна-меди (VISNAV — visna-maedi virus) (*Retroviridae*, *Lentivirus*); синоним: меди-висна: 325, 903–908, 912, 932
Витватершранд (WITV — Witwatersrand virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
вишни A (CVA — cherry virus A) (*Betaflexiviridae*, *Capillovirus*): 262
Владивосток (VLAV — Vladivostok virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280, 796
внезапного увядания цитрусовых (CSDaV — citrus sudden death-associated virus) (*Tymoviridae*, *Marafivirus*): 268, 269
внетимусный полиомавирус крыс (ARPyV — athymic rat polyomavirus) (*Polyomaviridae*, *Polyomavirus*): 185
внутреннего некроза ягод винограда (GINV — grapevine berry inner necrosis virus) (*Betaflexiviridae*, *Trichovirus*): 263, 266
водянки желтохвостой лакедры (YTAV — yellowtail ascites virus) (*Birnaviridae*, *Aquabirnavirus*): 277
волчеягодника:
– S (DVS — daphne virus S) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262
– X (DVX — daphne virus X) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
Вонгал (WONV — Wongal virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286
Вонгор (WGRV — Wongorr virus) (*Reoviridae*, *Orbivirus*): 319
восточного энцефалита лошадей (ВЭЛ) (EEEV — Eastern equine encephalitis virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*): 337, 338, 339, 491, 696, 700, 701, 753, 923, 924, 1044, 1068, 1073
Вухан (WhNV — Wuhan nodavirus) (*Nodaviridae*, *Alphanodavirus*): 305, 307
выкидышей лошадей (EqAV — equine abortion virus) — см. герпесвирус лошадей 1: 140
Вьеомийя (WYOV — Wyeomyia virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284
вялости садовых бобов 2 (BBWV-2 — broad bean wilt virus 2) (*Secoviridae*, *Fabavirus*): 250
Гавайи (HAWV — Hawaii virus) — см. Норфолк: 303
Гаджетс-Галли (GGYV — Gadgets Gully virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 75, 343, 1072
галловой карликовости риса (RGDV — rice gall dwarf virus) (*Reoviridae*, *Phytoreovirus*): 319

Гамбоа (GAMV — Gamboa virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285
Ган-ган (GGV — Gan Gan virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
Ганджам (GAJV — Ganjam virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 282, 749–750
Гарм (GRMV — Garm virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 282
гвинейского шелкопряда-монашенки (LNV — *Lymantria ninayi* virus) (*Nodaviridae*, *Alphanodavirus*): 305, 307
гвоздики (CLV — carnation latent virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 256, 262
гелениума S (HVS — *Helenium* virus X) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262
гемагглютинирующий вирус энцефаломиелита свиней (PHEV — porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus) — см. бетакоронавирус 1: 211
геморрагического заболевания кроликов (RHDV — rabbit hemorrhagic disease virus) (*Caliciviridae*, *Lagovirus*): 303, 988, 994–1000
геморрагической лихорадки:
– Алхурма (AHFV — Alkhumra hemorrhagic fever virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 343, 367, 768–770
– обезьян (SHFV — simian hemorrhagic fever virus) (*Arteriviridae*, *Arterivirus*): 208–210, 1045
геморрагической септицемии (VHSV — viral hemorrhagic septicemia virus) (*Rhabdoviridae*, *Novirhabdovirus*): 198, 1124, 1127, 1128–1130, 1132
гепатита:
– A:
–– человека (HAV — hepatitis A virus) (*Picornaviridae*, *Hepatovirus*): 221, 237, 242, 245, 442, 516–520, 526, 1059, 1060
–– уток:
––– 1 (DHAV-1 — duck hepatitis A virus 1) (*Picornaviridae*, *Avihepatovirus*); синоним: вирус гепатита уток 1: 221, 233, 242, 245, 1072
––– 2 (DHAV-2 — duck hepatitis A virus 2) (*Picornaviridae*, *Avihepatovirus*): 221, 233, 245
––– 3 (DHAV-3 — duck hepatitis A virus 3) (*Picornaviridae*, *Avihepatovirus*): 221, 233, 245
– B:
–– аистов (StHBV — stork hepatitis B virus) — см. гепатита журавлей: 158, 1071
–– белых гусей (SGHBV — snow goose hepatitis B virus) — см. гепатита B уток: 158
–– гусей Росса (RGHBV — Ross goose hepatitis B virus) — см. гепатита B уток: 158
–– огарей (ShDHBV — shelduck hepatitis B virus) — см. гепатита B уток: 158
–– серых цапель (HHBV — heron hepatitis B virus) — см. гепатита журавлей: 158, 1071
–– уток (DHBV — duck hepatitis B virus) (*Hepadnaviridae*, *Avihepadnavirus*); синонимы: вирус гепатита B гусей Росса, вирус гепатита B белых гусей, вирус гепатита B огарей: 158, 1071
–– человека (HBV — hepatitis B virus) (*Hepadnaviridae*, *Orthohepadnavirus*): 157–162, 301–303, 361, 378, 390, 395, 406, 442, 454, 489, 664, 672–683, 686, 690, 1049–1051, 1071
–– шерстистых обезьян (WMHBV — woolly monkey hepatitis B virus) (*Hepadnaviridae*, *Orthohepadnavirus*): 157, 158, 1045, 1049, 1051
–– японских журавлей (RCCHBV — Red-crowned crane hepatitis B virus) — см. гепатита журавлей: 158
– C (HCV — hepatitis C virus) (*Flaviviridae*, *Hepacivirus*): 340, 345, 361, 378, 390, 406, 426, 442, 452, 454, 469, 484–489, 497, 683–692
– D (HDV — hepatitis D virus) (*Deltavirus*, неклассифицирован до уровня семейства); генотипы: HDV-{1..8}; синонимы: дельтавирус, сателлит вируса гепатита B: 301–303, 350, 363, 454, 676, 681–683
– E:
–– крыс (RatHEV — rat hepatitis E virus) (*Hepeviridae*, *Hepevirus*): 298, 299, 527
–– птиц (AHEV — avian hepatitis E virus) (*Hepeviridae*, *Hepevirus*): 298–300, 527
–– человека (HEV — hepatitis E virus) (*Hepeviridae*, *Hepevirus*): 298–300, 361, 523–526, 1073
– G (HGV — hepatitis G virus) (*Flaviviridae*, *Hepacivirus*): 346, 361, 690, 691–693
– беринговых сусликов (ASHV — arctic squirrel hepatitis virus) (*Hepadnaviridae*, *Orthohepadnavirus*): 157, 158
– журавлей (CHV — crane hepatitis virus) (*Hepadnaviridae*, *Avihepadnavirus*); синонимы: вирус гепатита B серых цапель, вирус гепатита B японских журавлей, вирус гепатита B аистов: 158
– индеек (THV — turkey hepatitis virus) — см. мелегривирус A: 238
– мышей (MHV — murine hepatitis virus) — см. коронавирус мышиных: 211, 215
– сурков (WHV — woodchuck hepatitis virus) (*Hepadnaviridae*, *Orthohepadnavirus*): 157, 158, 302
– сусликов (GSHV — ground squirrel hepatitis virus) (*Hepadnaviridae*, *Orthohepadnavirus*): 157, 158
– уток:
–– 1 (DHV-1 — duck hepatitis virus 1) — см. гепатита A уток 1: 274, 275, 1072
–– 2 (DHV-2 — duck hepatitis virus 2) — см. авастравирус 3: 274, 275, 1072, 1114
–– 3 (DHV-3 — duck hepatitis virus 3) — см. авастравирус 3: 274, 275, 1072, 1114
– утят — см. авастравирус 3: 274, 275, 1072, 1114
Гермистон (GERV — Germiston virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284, 739, 740
герпесвирус:
– азиатских буйволов (WBuHV — water buffalo herpesvirus) — см. герпесвирус буйволов 1: 142
– американских кроликов (HVSyl — herpesvirus sylvilagus) — см. герпесвирус зайцев 3: 141

– антилоп (HiHV-1 — hippotragine herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Macavirus*); синоним: герпесвирус лошадиных антилоп: 138, 142
– ассоциированный с фибропапилломой морских черепах (ChFBV — chelonid fibropapilloma-associated herpesvirus) — см. герпесвирус морских черепах 5: 140
– бабуинов:
-- 1 (PaHV-1 — papiine herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Lymphocryptovirus*): 138
-- 2 (PaHV-2 — papiine herpesvirus 2) (*Herpesviridae*, *Simplexvirus*): 138, 139
-- 3 (PaHV-3 — papiine herpesvirus 3) (*Herpesviridae*, *Cytomegalovirus*): 138
– барсуков (BadHV — badger herpesvirus) — см. герпесвирус куниц 1: 140
– белокрылого палтуса (TurHV 1 — turbot herpesvirus 1) — см. герпесвирус камбаловых 1: 136
– белых осетров:
-- 1 (WStHV 1 — white sturgeon herpesvirus 1) — см. герпесвирус осетровых 1: 136
-- 2 (WStHV 2 — white sturgeon herpesvirus 2) — см. герпесвирус осетровых 2: 136
– благородных оленей (RDHV — red deer herpesvirus) — см. герпесвирус оленей 1: 142
– бубалов:
-- 1 (AlHV-1 — alcelaphine herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Macavirus*); синоним: вирус злокачественной катаральной лихорадки: 133, 138, 141
-- 2 (AlHV-2 — alcelaphine herpesvirus 2) (*Herpesviridae*, *Macavirus*); синоним: вирус злокачественной катаральной лихорадки антилоп-бубал: 138, 141
– буйволов 1 (BuHV-1 — bubaline herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Varicellovirus*); синоним: герпесвирус азиатских буйволов: 139, 142
– газелей (GHV — gazelle herpesvirus) — см. герпесвирус лошадей 9: 141
– голубей (PiHV — pigeon herpesvirus) — см. герпесвирус голубей 1: 142
– голубей 1 (CoHV-1 — columbid herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Mardivirus*); синоним: герпесвирус голубей: 138, 142, 1070
– горилл 1 (GoHV-1 — gorriline herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Lymphocryptovirus*): 138
– зайцев:
-- 1 (LeHV-1 — leporid herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Rhadinovirus*); синоним: герпесвирус американских кроликов: 140
-- 2 (LeHV-2 — leporid herpesvirus 2) (*Herpesviridae*, *Rhadinovirus*): 140
-- 3 (LeHV-3 — leporid herpesvirus 3) (*Herpesviridae*, *Rhadinovirus*); синоним: герпесвирус американских кроликов: 140
-- 4 (LeHV-4 — leporid herpesvirus 4) (*Herpesviridae*, *Simplexvirus*): 139
– зебр (ZHV — zebra herpesvirus) — см. герпесвирус лошадей 9: 142
– игрунковых обезьян 3 (CalHV-3 — callitrichine herpesvirus 3) (*Herpesviridae*, *Lymphocryptovirus*); синоним: лимфокриптовирус обезьян-мармозеток: 138, 141
– игуан (IguHV — iguana herpesvirus) — см. герпесвирус игуан 2: 141
– игуан 2 (IgHV-2 — iguanid herpesvirus 2) (*Herpesviridae*, неклассифицирован до уровня рода); синоним: герпесвирус игуан: 139, 141
– индеек 1 (MeHV-1 — meleagrid herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Mardivirus*); синоним: герпесвирус индюков: 138, 142, 1070
– индюков (TurHV — turkey herpesvirus) — см. герпесвирус индеек 1: 136
– камбаловых 1 (PlHV-1 — pleuronectid herpesvirus 1) (*Alloherpesviridae*, неклассифицирован до уровня рода); синоним: герпесвирус белокрылого палтуса: 136
– карликовых кенгуру (PwHV — parma wallaby herpesvirus) — см. герпесвирус кенгуру 1: 142
– карповых:
-- 1 (CyHV-1 — cyprinid herpesvirus 1) (*Alloherpesviridae*, *Cyprinivirus*); синоним: герпесвирус оспы карпов: 133, 135, 136, 1124
-- 2 (CyHV-2 — cyprinid herpesvirus 2) (*Alloherpesviridae*, *Cyprinivirus*); синоним: герпесвирус некроза гематопоэтических клеток золотых рыбок: 135, 136, 1124
-- 3 (CyHV-3 — cyprinid herpesvirus 3) (*Alloherpesviridae*, *Cyprinivirus*); синоним: герпесвирус парчовых карпов: 135, 136, 1124
– кенгуру:
-- 1 (MaHV-1 — macropodid herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Simplexvirus*); синоним: герпесвирус карликовых кенгуру: 139, 142
-- 2 (MaHV-2 — macropodid herpesvirus 2) (*Herpesviridae*, *Simplexvirus*); синоним: герпесвирус лесных кенгуру: 139, 140
– коз:
-- 1 (CpHV-1 — caprine herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Varicellovirus*): 139
-- 2 (CpHV-2 — caprine herpesvirus 2) (*Herpesviridae*, *Macavirus*): 138
– кошачьих сомов:
-- 1 (IcHV-1 — ictalurid herpesvirus 1) (*Alloherpesviridae*, *Ictalurivirus*); синоним: вирус канальных сомиков: 133, 135–137, 1124
-- 2 (IcHV-2 — ictalurid herpesvirus 2) (*Alloherpesviridae*, *Ictalurivirus*); синоним: герпесвирус чёрных сомиков: 135, 136, 1124
– кошек 1 (FeHV-1 — felid herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Varicellovirus*); синоним: вирус ринотрахеита кошек: 139, 141, 969–971

– крупного рогатого скота:
–– 1 (BoHV-1 — bovine herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Varicellovirus*); синоним: вирус инфекционного пустулезного вульвовагинита крупного рогатого скота, вирус инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота: 141, 881–886
–– 2 (BoHV-2 — bovine herpesvirus 2) (*Herpesviridae*, *Simplexvirus*); синоним: вирус язвенного мамилита крупного рогатого скота: 139, 140
–– 4 (BoHV-4 — bovine herpesvirus 4) (*Herpesviridae*, *Rhadinovirus*); синоним: вирус Мовар: 138, 141
–– 5 (BoHV-5 — bovine herpesvirus 5) (*Herpesviridae*, *Varicellovirus*); синоним: герпесвирус энцефалита крупного рогатого скота: 140, 881–886
–– 6 (BoHV-6 — bovine herpesvirus 6) (*Herpesviridae*, *Macavirus*); синоним: лимфотропный герпесвирус крупного рогатого скота: 138, 140
– куниц 1 (MusHV-1 — mustelid herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Percavirus*); синоним: герпесвирус барсуков: 138, 140
– кур:
–– 1 (GaHV-1 — gallid herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Iltovirus*); синоним: вирус инфекционного ларинготрахеита: 133, 138, 139, 141, 1067, 1070, 1073–1076, 1115–1118
–– 2 (GaHV-2 — gallid herpesvirus 2) (*Herpesviridae*, *Mardivirus*); синоним: вирус болезни Марека 1-го типа: 133, 138, 141, 1067, 1076–1079
–– 3 (GaHV-3 — gallid herpesvirus 3) (*Herpesviridae*, *Mardivirus*); синоним: вирус болезни Марека 2-го типа: 138, 141, 1067, 1070, 1076–1079
– лесной мыши (WMHV — wood mouse herpesvirus) — см. герпесвирус мышей 7: 142
– лесных кенгуру (DwHV — Dorcopsis wallaby herpesvirus) — см. герпесвирус кенгуру 2: 140
– Ливерпуль обезьян-верветок (LVHV — Liverpool vervet herpesvirus) — см. герпесвирус мартышек 9: 141
– лососёвых:
–– 1 (SalHV-1 — salmonid herpesvirus 1) (*Alloherpesviridae*, *Salmonivirus*); синоним: герпесвирус лососей: 133, 135–137
–– 2 (SalHV-2 — salmonid herpesvirus 2) (*Alloherpesviridae*, *Salmonivirus*); синоним: герпесвирус симы: 136
–– 3 (SalHV-3 — salmonid herpesvirus 3) (*Alloherpesviridae*, *Salmonivirus*); синоним: вирус эпизоотической эпителиотропной болезни лососёвых: 136
– лососей (HVSal — herpesvirus salmonis) — см. герпесвирус лососёвых 1: 136
– лошадей:
–– 1 (EHV-1 — equid herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Varicellovirus*); синоним: вирус выкидышей лошадей: 139, 140, 924, 927–932
–– 2 (EHV-2 — equid herpesvirus 2) (*Herpesviridae*, *Percavirus*): 133, 138, 927–932
–– 3 (EHV-3 — equid herpesvirus 3) (*Herpesviridae*, *Varicellovirus*); синоним: вирус коитальной экзантемы лошадей: 139, 140, 927–932
–– 4 (EHV-4 — equid herpesvirus 4) (*Herpesviridae*, *Varicellovirus*); синоним: вирус риноптевмонии лошадей: 139, 140, 924, 927–932
–– 5 (EHV-5 — equid herpesvirus 5) (*Herpesviridae*, *Percavirus*): 138, 927–932
–– 6 (EHV-6 — equid herpesvirus 6) (*Herpesviridae*, *Varicellovirus*): 139, 927–932
–– 7 (EHV-7 — equid herpesvirus 7) (*Herpesviridae*, неклассифицирован до уровня рода); синоним: герпесвирус ослов 2: 139, 140, 927–932
–– 8 (EHV-8 — equid herpesvirus 8) (*Herpesviridae*, *Varicellovirus*); синоним: герпесвирус ослов 3: 139, 140, 927–932
–– 9 (EHV-9 — equid herpesvirus 9) (*Herpesviridae*, *Varicellovirus*); синонимы: герпесвирус газелей, герпесвирус зебр: 139, 141, 142, 927–932
– лошадиных антилоп (RAHV — roan antelope herpesvirus) — см. герпесвирус антилоп: 142
– лягушек:
–– 1 (RaHV-1 — ranid herpesvirus 1) (*Alloherpesviridae*, *Batrachovirus*); синоним: опухолевый герпесвирус Люке: 133, 135–137
–– 2 (RaHV-2 — ranid herpesvirus 2) (*Alloherpesviridae*, *Batrachovirus*): 135–137
– макак:
–– 1 (McHV-1 — macacine herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Cytomegalovirus*); синоним: B-вирус: 139, 140, 1052
–– 3 (McHV-3 — macacine herpesvirus 3) (*Herpesviridae*, *Simplexvirus*); синоним: цитомегаловирус макак-резус: 138, 142
–– 4 (McHV-4 — macacine herpesvirus 4) (*Herpesviridae*, *Lymphocryptovirus*); синонимы: Эпштейна–Барр-подобный вирус макак-резус, лимфокриптовирус макак-резус: 138, 142
–– 5 (McHV-5 — macacine herpesvirus 5) (*Herpesviridae*, *Rhadinovirus*); синоним: радиновирус макак-резусов: 139, 142
– мартышек:
–– 2 (CeHV-2 — cercopithecine herpesvirus 2) (*Herpesviridae*, *Simplexvirus*); синоним: агент обезьян 8: 139, 142
–– 5 (CeHV-5 — cercopithecine herpesvirus 5) (*Herpesviridae*, *Cytomegalovirus*); синонимы: цитомегаловирус африканских зелёных мартышек, цитомегаловирус обезьян: 138, 140, 142
–– 9 (CeHV-9 — *Cercopithecinae* herpesvirus 9) (*Herpesviridae*, *Varicellovirus*); синонимы: герпесвирус Ливерпуль обезьян-верветок, герпесвирус Медикал-Лейк макак, герпесвирус мартышек-

гусаров, варицелла-вирус обезьян: 139, 141, 142, 1045, 1052
–– 14 (CeHV-14 — cercopithecine herpesvirus 14) (*Herpesviridae*, *Lymphocryptovirus*); синоним: Эпштейна—Барр-подобный вирус африканских зелёных мартышек: 138, 140
– мартышек-гусаров (PMHV — patas monkey herpesvirus) — см. герпесвирус мартышек 9: 142
– Медикал-Лейк макак (MLMHV — Medical Lake macaque herpesvirus) — см. герпесвирус мартышек 9: 141
– морских ушек 1 (AbHV-1 — abalone herpesvirus 1) (*Malacoherpesviridae*, *Ostreavirus*): 143, 144
– морских черепах:
–– 5 (ChHV-5 — chelonid herpesvirus 5) (*Herpesviridae*, неклассифицирован до уровня рода); синоним: герпесвирус, ассоциированный с фибропапилломой морских черепах: 140
–– 6 (ChHV-6 — chelonid herpesvirus 6) (*Herpesviridae*, неклассифицирован до уровня рода); синоним: вирус, ассоциированный с болезнями лёгких, трахеи и глаз: 141
– мышей:
–– 1 (MuHV-1 — murid herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Muromegalovirus*); синоним: цитомегаловирус мышей: 133, 138, 141, 1003, 1010
–– 2 (MuHV-2 — murid herpesvirus 2) (*Herpesviridae*, *Muromegalovirus*); синоним: цитомегаловирус крыс, штамм Маастрихт: 138, 142, 1003, 1010
–– 4 (MuHV-4 — murid herpesvirus 4) (*Herpesviridae*, *Rhadinovirus*); синоним: герпесвирус мышей, штамм 68: 139, 141
–– 7 (MuHV-7 — murid herpesvirus 7) (*Herpesviridae*, *Rhadinovirus*); синоним: герпесвирус лесной мыши: 139, 142
–– 8 (MuHV-8 — murid herpesvirus 8) (*Herpesviridae*, *Muromegalovirus*); синоним: цитомегаловирус крыс, штамм Англия: 142
–– штамм 68 (MHV-68 — Mouse herpesvirus strain 68) — см. герпесвирус мышей 4: 138, 141
– некроза гематопоэтических клеток золотых рыбок (GHNV — goldfish haematopoetic necrosis herpesvirus) — см. герпесвирус карповых 2: 136
– ночных обезьян:
–– 1 (AoHV-1 — aotine herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Cytomegalovirus*): 138
–– 2 (AoHV-2 — aotine herpesvirus 2) (*Herpesviridae*, *Cytomegalovirus*): 138
–– 3 (AoHV-3 — aotine herpesvirus 3) (*Herpesviridae*, *Cytomegalovirus*): 138
– обыкновенной щуки (NoPiHV — Northern pike herpesvirus) — см. герпесвирус щук 1: 136
– овец 2 (OvHV-2 — ovine herpesvirus 2) (*Herpesviridae*, *Macavirus*); синоним: вирус злокачественной катаральной лихорадкой овец: 138, 142
– окуней 1 (PeHV-1 — percid herpesvirus 1) (*Alloherpesviridae*, неклассифицирован до уровня рода); синоним: герпесвирус эпидермальной гиперплазии светлопёрого судака: 136, 137
– оленей:
–– 1 (CvHV-1 — cervid herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Varicellovirus*); синоним: герпесвирус благородных оленей: 139, 142
–– 2 (CvHV-2 — cervid herpesvirus 2) (*Herpesviridae*, *Varicellovirus*); синоним: герпесвирус северных оленей: 139, 142
– орангутанов (OrHV — orangutan herpesvirus) — см. герпесвирус орангутанов 2: 141
– орангутанов 2 (PoHV-2 — pongine herpesvirus 2) (*Herpesviridae*, *Lymphocryptovirus*); синоним: герпесвирус орангутанов: 138, 141
– осетровых:
–– 1 (AciHV-1 — acipenserid herpesvirus 1) (*Alloherpesviridae*, неклассифицирован до уровня рода); синоним: герпесвирус белых осетров 1: 135–137
–– 2 (AciHV-2 — acipenserid herpesvirus 2) (*Alloherpesviridae*, *Ictalurivirus*); синоним: герпесвирус белых осетров 2: 135, 136, 1124
– ослов:
–– 2 (AsiHV-2 — asinine herpesvirus 2) — см. герпесвирус лошадей 7: 140
–– 3 (AsiHV-3 — asinine herpesvirus 3) — см. герпесвирус лошадей 8: 140
– оспы карпов (CPHV — carp pox herpesvirus) — см. герпесвирус карповых 1: 136
– парчовых карпов (KoiHV — Koi herpesvirus) — см. герпесвирус карповых 3: 136
– паукообразных обезьян (SpMHV — spider monkey herpesvirus) — см. герпесвирус паукообразных обезьян 1: 142
– паукообразных обезьян:
–– 1 (AtHV-1 — ateline herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Simplexvirus*); синоним: герпесвирус паукообразных обезьян: 139, 142
–– 2 (AtHV-2 — ateline herpesvirus 2) (*Herpesviridae*, *Rhadinovirus*); синоним: герпесвирус паукообразных обезьян, штамм 810: 138, 141
–– 3 (AtHV-3 — ateline herpesvirus 3) (*Herpesviridae*, *Rhadinovirus*); синоним: герпесвирус паукообразных обезьян, штамм 73: 138, 141
–– штамм 73 (HVAt-73 — herpesvirus ateles strain 73) — см. герпесвирус паукообразных обезьян 3: 141
–– штамм 810 (HVAt-810 — herpesvirus ateles strain 810) — см. герпесвирус паукообразных обезьян 2: 141
– попугаев 1 (PsHV-1 — psittacid herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Iltovirus*); синоним: вирус болезни Пачеко: 138, 139, 141, 1067, 1070
– речных угрей (EelHV 1 — eel herpesvirus 1) — см. герпесвирус речных угрей 1: 136

– речных угрей 1 (AngHV-1 — anguillid herpesvirus 1) (*Alloherpesviridae*, неклассифицирован до уровня рода); синоним: герпесвирус речных угрей: 136
– саймири:
–– 1 (SaHV-1 — saimiriine herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Simplexvirus*): 139
–– 2 (SaHV-2 — saimiriine herpesvirus 2) (*Herpesviridae*, *Rhadinovirus*): 133, 138
–– 3 (SaHV-3 — saimiriine herpesvirus 3) (*Herpesviridae*, *Cytomegalovirus*); синоним: цитомегаловирус обезьян-саймири: 138, 142
– сардин (PilHV 1 — pilchard herpesvirus 1) — см. герпесвирус сельдевых 1: 136
– саркомы Капоши (KSAHV — Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus) — см. герпесвирус человека 8: 141
– свиней:
–– 1 (SuHV-1 — suid herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Varicellovirus*); синонимы: вирус псевдобешенства, вирус болезни Ауески: 133, 134, 139, 140, 827, 848–851
–– 2 (SuHV-2 — suid herpesvirus 2) (*Herpesviridae*, неклассифицирован до уровня рода); синоним: цитомегаловирус свиней: 139, 142
–– 3 (SuHV-3 — suid herpesvirus 3) (*Herpesviridae*, *Macavirus*); синоним: лимфотропный герпесвирус свиней 1: 138, 142
–– 4 (SuHV-4 — suid herpesvirus 4) (*Herpesviridae*, *Macavirus*); синоним: лимфотропный герпесвирус свиней 2: 138, 142
–– 5 (SuHV-5 — suid herpesvirus 5) (*Herpesviridae*, *Macavirus*); синоним: лимфотропный герпесвирус свиней 3: 138, 142
– свинковых грызунов 2 (CavHV-2 — caviid herpesvirus 2) (*Herpesviridae*, неклассифицирован до уровня рода); синоним: цитомегаловирус морских свинок: 139, 141
– северных оленей (ReiHV — reindeer herpesvirus) — см. герпесвирус оленей 2: 142
– североамериканского лесного сурка (WchHV — woodchuck herpesvirus) — см. герпесвирус сурков 1: 142
– сельдевых 1 (ClHV-1 — clupeid herpesvirus 1) (*Alloherpesviridae*, неклассифицирован до уровня рода); синоним: герпесвирус сардин: 142
– серых американских кроликов (CotRHV — cottontail rabbit herpesvirus) — см. герпесвирус зайцев 1: 140
– симы (OmHV — *Oncorhynchus masou* herpesvirus) — см. герпесвирус лососёвых 2: 136
– слонов 1 (ElHV-1 — elephant herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Proboscivirus*); синоним: эндотелиотропный герпесвирус слонов: 133, 138, 140
– собак 1 (CaHV-1 — canid herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Varicellovirus*): 139
– сурков 1 (MarHV-1 — marmodid herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Rhadinovirus*); синоним: герпесвирус североамериканского лесного сурка: 139, 142
– тамаринов 1 (SgHV-1 — saguinine herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, неклассифиц. до уровня рода): 139
– тупай 1 (TuHV-1 — tupaiid herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 139
– тюленей:
–– 1 (PhoHV-1 — phocid herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Varicellovirus*): 139
–– 2 (PhoHV-2 — phocid herpesvirus 2) (*Herpesviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 139
– устриц (OyHV — Oyster herpesvirus) — см. герпесвирус устриц 1: 143
– устриц 1 (OsHV-1 — ostreid herpesvirus 1) (*Malacoherpesviridae*, *Ostreavirus*); синоним: герпесвирус устриц: 133, 143, 144
– человека:
–– 1 (HHV-1 — human herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Simplexvirus*); синоним: вирус простого герпеса 1-го типа: 132–134, 139–141, 375, 377, 379, 388, 390, 396, 400, 442, 497, 600, 603–608, 927, 1052
–– 2 (HHV-2 — human herpesvirus 2) (*Herpesviridae*, *Simplexvirus*); синоним: вирус простого герпеса 2-го типа: 134, 139–141, 377, 379, 388, 390, 396, 400, 442, 497, 600, 603–608, 927, 1052
–– 3 (HHV-3 — human herpesvirus 3) (*Herpesviridae*, *Varicellovirus*); синоним: вирус герпес-зостер: 133, 134, 139, 140, 142, 363–365, 388, 390, 608–612
–– 4 (HHV-4 — human herpesvirus 4) (*Herpesviridae*, *Lymphocryptovirus*); синоним: вирус Эпштейна—Барр: 105, 109, 119, 133, 134, 138–140, 142, 359, 360, 365, 378, 379, 482, 497, 600, 612–615, 622, 624, 627, 664, 822, 928, 1055
–– 5 (HHV-5 — human herpesvirus 5) (*Herpesviridae*, *Cytomegalovirus*); синоним: цитомегаловирус человека: 133, 134, 138, 139–141, 442, 362, 365, 377–379, 389–391, 395–397, 402, 430, 432, 490, 602, 613, 615–622, 627, 649, 664, 822, 1054
–– 6 (HHV-6 — human herpesvirus 6) (*Herpesviridae*, *Roseolovirus*): 133, 134, 139, 442, 602, 620–623, 664, 822
–– 7 (HHV-7 — human herpesvirus 7) (*Herpesviridae*, *Roseolovirus*): 134, 139, 623, 624, 625, 664
–– 8 (HHV-8 — human herpesvirus 8) (*Herpesviridae*, *Rhadinovirus*); синоним: герпесвирус саркомы Капоши: 133, 134, 138–141, 442, 624, 625, 1056
– чёрных сомиков (BBHHV — black bullhead herpesvirus) — см. герпесвирус кошачьих сомов 2: 136, 139, 140
– шимпанзе:
–– 1 (PnHV-1 — panine herpesvirus 1) (*Herpesviridae*, *Lymphocryptovirus*): 138
–– 2 (PnHV-2 — panine herpesvirus 2) (*Herpesviridae*, *Cytomegalovirus*); синоним: цитомегаловирус шимпанзе: 138, 140
– щук 1 (EsHV-1 — esocid herpesvirus 1) (*Alloherpesviridae*, неклассифицирован до уровня рода); синоним: герпесвирус обыкновенной щуки: 136

– энцефалита крупного рогатого скота (BoEHV — bovine encephalitis herpesvirus) — см. герпесвирус крупного рогатого скота 5: 140
– эпидермальной гиперплазии светлопёрого судака (WEHHV — walleye epidermal hyperplasia herpesvirus) — см. герпесвирус окуней 1: 136
герпес-зостер (VZV — varicella-zoster virus) — см. герпесвирус человека 3: 140, 142, 363–365, 388, 390, 608–612, 1053, 1054
Гета (GETV — Getah virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*): 72, 73, 338–340, 703, 924, 925, 940, 1073
гиперплазии окуней (PHV — perch hyperplasia virus) (*Retroviridae*, *Epsilonretrovirus*): 325
гиппеаструма (HpaLV — hippoastrum latent virus) — см. латентный вирус нерины: 262
Гиссар (GSSRV — Gissar) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
гладкокрылой волнянки (PnV — *Perina nuda* virus) (*Iflaviviridae*, *Iflavirus*); синоним: пикорнаподобный вирус гладкокрылой волнянки: 228, 229
голубой карликовости ячменя (OBDV — oat blue dwarf virus) (*Tymoviridae*, *Marafivirus*): 268, 270
Гран-Арбо (GARV — Grand Arbaud virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 290
грануловирус:
– азиатской хлопковой совки (SpliGV — *Spodoptera litura* granulovirus) (*Baculoviridae*, *Betabaculovirus*): 156
– бриллиантовой листовёртки (HabrGV — *Harrisina brillians* granulovirus) (*Baculoviridae*, *Betabaculovirus*): 155
– восточной хвойной листовёртки-почкоеда (ChfuGV — *Choristoneura fumiferana* granulovirus) (*Baculoviridae*, *Betabaculovirus*): 155
– еловой листовёртки (ChocGV — *Choristoneura occidentalis* granulovirus) (*Baculoviridae*, *Betabaculovirus*): 155
– капустной моли (PlxyGV — *Plutella xylostella* granulovirus) (*Baculoviridae*, *Betabaculovirus*): 155
– картофельной моли (PhopGV — *Phthorimaea operculella* granulovirus) (*Baculoviridae*, *Betabaculovirus*): 155
– ложноногой листовёртки (CrleGV — *Cryptophlebia leucotreta* granulovirus) (*Baculoviridae*, *Betabaculovirus*): 155
– луговой совки (PsunGV — *Pseudalatia unipuncta* granulovirus) (*Baculoviridae*, *Betabaculovirus*): 156
– озимой совки (AgseGV — *Agrotis segetum* granulovirus) (*Baculoviridae*, *Betabaculovirus*): 155
– репной белянки (ArGV — *Artogeia rapae* granulovirus) (*Baculoviridae*, *Betabaculovirus*): 155
– садово-огородной совки (LaolGV — *Lacanobia oleracea* granulovirus) (*Baculoviridae*, *Betabaculovirus*): 155
– серой металловидки (TnGV — *Trichoplusia ni* granulovirus) (*Baculoviridae*, *Betabaculovirus*): 156
– сетчатой листовёртки (AdorGV — *Adoxophyes orana* granulovirus) (*Baculoviridae*, *Betabaculovirus*): 155
– с-чёрной совки (XecnGV — *Xestia c-nigrum* granulovirus) (*Baculoviridae*, *Betabaculovirus*): 156
– хлопковой совки (HearGV — *Helicoverpa armigera* granulovirus) (*Baculoviridae*, *Betabaculovirus*): 155
– южной амбарной огнёвки (PiGV — *Plodia interpunctella* granulovirus) (*Baculoviridae*, *Betabaculovirus*): 155
– яблонной плодожорки (CpGV — *Cydia pomonella* granulovirus) (*Baculoviridae*, *Betabaculovirus*): 155
Грейт-Салти (GRSV — Great Saltee virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 282
греческий вирус кольцевой пятнистости артишока (AARSV — artichoke Aegean ringspot virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*): 250, 253
грибов серой гнили F (BotVF — *Botrytis* virus F) (*Gammaflexiviridae*, *Mycoflexivirus*): 256, 267, 268
гриппа:
– A (FLUAV — influenza A virus) (*Orthomyxoviridae*, *Influenza A virus*); подтипы: H{1..16}, N{1..9}: 17, 34, 37, 42, 44, 45, 80, 82, 83, 85, 102, 105, 107, 110, 111, 114–116, 118, 308–313, 360, 368, 369, 372, 376, 384–387, 400, 413, 426, 429, 440, 443–447, 467–469, 475, 476, 482–485, 491, 496, 498, 499, 532–577, 788, 822, 823, 857–864, 900–902, 923, 941–944, 963–967, 985–987, 1003, 1029, 1030, 1041–1044, 1072, 1089, 1096–1113
– B (FLUBV — influenza B virus) (*Orthomyxoviridae*, *Influenza B virus*): 308–310, 313, 443, 445, 446, 533, 535, 536, 539, 546, 549, 963, 1042
– C (FLUCV — influenza C virus) (*Orthomyxoviridae*, *Influenza C virus*): 213, 308–310, 313, 533–536, 861, 862
грубой карликовости кукурузы (MRDV-IT — maize rough dwarf virus) (*Reoviridae*, *Fijivirus*): 316
Гуаджара (GJAV — Guajara virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286
Гуама (GMAV — Guama virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285
Гуанарито (GTOV — Guanarito virus) (*Arenaviridae*, *Arenavirus*): 271, 272, 793, 795
Гуаратуба (GTBV — Guaratuba virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285
Гуароа (GROV — Guaroa virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286, 740, 741
Гумбо-Лимбо (GLV — Gumbo Limbo virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285
густер (WBV — white beam virus) (*Coronaviridae*, *Bafinivirus*): 206, 212–214
Дабакала (DABV — Dabakala virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287
Дабишан (DBSV — Da Bie Shan virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 281, 796
двустворчатых моллюсков:
– 1 (TV-1 — *Tellina tenuis* virus 1) (*Birnaviridae*, неклассифицировн до уровня рода): 277, 278

– 2 (TV-2 — *Tellina tenuis* virus 2) (*Birnaviridae*, *Aquabirnavirus*): 277, 1125
декабриста X (SchVX — Schlumbergera virus X) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
дельтавирус — см. гепатита D: 301–303, 350, 363, 454, 676, 681–683
денге:
– 1 (DENV-1 — dengue virus 1) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 105, 112, 114, 341, 342, 359, 367, 416, 443, 446, 489, 694, 712–716, 753, 1044, 1045
– 2 (DENV-2 — dengue virus 2) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 105, 112, 114, 341, 342, 359, 367, 416, 443, 446, 489, 491, 694, 712–716, 753, 1044, 1045
– 3 (DENV-3 — dengue virus 3) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 105, 112, 114, 341, 342, 359, 367, 416, 443, 446, 489, 694, 712–716, 753, 1044, 1045
– 4 (DENV-4 — dengue virus 4) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 105, 112, 114, 341, 342, 359, 367, 416, 443, 446, 489, 491, 694, 712–716, 753, 1044, 1045
Дера-Гхази-Хан (DGKV — Dera Ghazi Khan virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 281
дермальной саркомы Уолли (WDSV — Walleye dermal sarcoma virus) (*Retroviridae*, *Epsilonretrovirus*): 325
деформации бутонов чёрной смородины (BRV — blackcurrant reversion virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*): 250, 253
деформированности виноградной лозы (GDeV — grapevine deformation virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*): 250, 253
деформированных крыльев пчёл (DWV — deformed wing virus) (*Iflaviviridae*, *Iflavirus*); синоним: вирус Какуго: 228–230, 1135, 1137
Джагар (JARV — Jagar virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287
Джеймстаун-Каньон (JCV — Jamestown Canyon virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286
Джерри-Слау (JSV — Jerry Slough virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286
диарреи крупного рогатого скота:
– 1 (BVDV-1 — bovine viral diarrhea virus 1) *Flaviviridae*, *Pestivirus*): 340, 341, 441, 442, 866, 890–896
– 2 (BVDV-2 — bovine viral diarrhea virus 2) *Flaviviridae*, *Pestivirus*): 341, 441, 442, 866, 890–896
Добрава (DOBV — Dobrava virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280, 796
дроздов (TRDV — turdivirus) (*Picornaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 241, 245
дрозофил:
– X (DXV — Drosophila X virus) (*Birnaviridae*, *Entomobirnavirus*): 277, 278
– C (DCV — *Drosophila* C virus) (*Dicistroviridae*, *Cripavirus*): 225, 227
– линии 1 (DLV — *Drosophila* line 1 virus) (*Nodaviridae*, *Alphanodavirus*): 305
Дувенхаге (DUVV — Duvenhage virus) (*Rhabdoviridae*, *Lyssavirus*): 198
Дугбе (DUGV — Dugbe virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 282, 779–781
Дуглас (DOUV — Douglas virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287
Дурания (DURV — Durania virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 289
Дхори (DHOV — Dhori virus) (*Orthomyxoviridae*, *Thogotovirus*); синоним: вирус Баткен, который рассматривается в качестве регионального варианта: 313, 786–789
дырчатости листьев цитрусовых (CTLV — citrus tatter leaf virus) — см. бороздчатости ствола яблони: 262
европейских сомов (ECV — European catfish virus) (*Iridoviridae*, *Ranavirus*): 164, 165
единичного ядерного полиэдроза псевдотсуговой волнянки (OpSNPV — *Orgyia pseudotsugata* single nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 155
ежевики:
– S (BlVS — blackberry virus S) (*Tymoviridae*, *Marafivirus*): 268
– X (BlVX — blackberry virus X) (*Alphaflexiviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 258
желтизны:
– купыря (AYV — *Anthriscus* yellow virus) (*Secoviridae*, *Waikavirus*): 251, 253
– прожилок анагириса (AVYV — *Anagyris* vein yellowing virus) (*Tymoviridae*, *Tymovirus*): 268
– прожилок смолосемянника (PVYV — pittosporum vein yellowing virus) — см. крапчатой карликовости баклажана: 198
– прожилок томата (TVYV — tomato vein yellowing virus) — см. крапчатой карликовости баклажана: 198
жёлтого некроза:
– брокколи (BNYV — broccoli necrotic yellows virus) (*Rhabdoviridae*, *Cytorhabdovirus*): 197
– латук-салата (LNYV — lettuce necrotic yellow virus) (*Rhabdoviridae*, *Cytorhabdovirus*): 189, 197
желтоголовости креветок (YHV — yellow head virus) — см. поражающий жабры креветок: 218
жёлтой карликовости:
– картофеля (PYDV — potato yellow dwarf virus) (*Rhabdoviridae*, *Nucleorhabdovirus*): 189, 198
– малины (RpYDV — raspberry yellow dwarf virus) — см. мозаики резухи: 250
жёлтой кольцевой пятнистости артишока (AYRSV — artichoke yellow ringspot virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*); синоним: вирус белой кольцевой пятнистости томата: 250, 253
жёлтой крапчатости:
– десмодиума (DYMoV — *Desmodium* yellow mottle virus) (*Tymoviridae*, *Tymovirus*): 268
– ирисов (IYSV — iris yellow spot virus) (*Bunyaviridae*, *Tospovirus*): 292, 296
– латук-салата (LYMoV — lettuce yellow mottle virus) (*Rhabdoviridae*, *Cytorhabdovirus*): 197

– цикория (ChYMV — chicory yellow mottle virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*): 250, 253
жёлтой лихорадки (ЖЛ) (YFV — yellow fever virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 29, 30, 340, 342, 367, 400, 693, 694, 731–733, 1044, 1045
жёлтой мозаики:
– арахиса (PeYMV — peanut yellow mosaic virus) (*Tymoviridae*, *Tymovirus*): 269
– вигны (CPYMV — cowpea yellow mosaic virus) — см. мозаики вигны: 249
– какао (CYMV — cacao yellow mosaic virus) (*Tymoviridae*, *Tymovirus*): 268
– кеннедии (KYMV — *Kennedya* yellow mosaic virus) (*Tymoviridae*, *Tymovirus*): 269
– клевера (ClYMV — clover yellow mosaic virus) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
– маракуйи (PFYMV — passion fruit yellow mosaic virus) (*Tymoviridae*, *Tymovirus*): 269
– одуванчика (DaYMV — dandelion yellow mosaic virus) (*Secoviridae*, *Sequivirus*): 251, 254
– стальника (OYMV — *Ononis* yellow mosaic virus) (*Tymoviridae*, *Tymovirus*): 269
– тепинского перца (ChiYMV — chiltepin yellow mosaic virus) (*Tymoviridae*, *Tymovirus*): 268
– турнепса (TYMV — turnip yellow mosaic virus) (*Tymoviridae*, *Tymovirus*): 256, 269, 496
жёлтой низкорослости риса (RYSV — rice yellow stunt virus) (*Rhabdoviridae*, *Nucleorhabdovirus*): 198
жёлтой полосатой мозаики ячменя (BYSMV — barley yellow striate mosaic virus) (*Rhabdoviridae*, *Cytorhabdovirus*); синонимы: вирус бесплодной карликовости кукурузы, вирус хлорозных прожилок пшеницы: 197
жёлтой пятнистости:
– арахиса (GYSV — groundnut yellow spot virus) (*Bunyaviridae*, *Tospovirus*); синоним: вирус жёлтой пятнистости арахиса: 292
– арахиса (PeaYSV — peanut yellow spot virus) — см. жёлтой пятнистости арахиса: 292
– дыни (MYSV — melon yellow spot virus) (*Bunyaviridae*, *Tospovirus*): 292
– пастернака (PYFV — parsnip yellow fleck virus) (*Secoviridae*, *Sequivirus*); синоним: вирус жёлтой сетчатости сельдерея (CelYNV — celery yellow net virus): 222, 251, 254
жёлтой сетчатости:
– осота (SYNV — sonchus yellow net virus) (*Rhabdoviridae*, *Nucleorhabdovirus*): 198
– сельдерея (CelYNV — celery yellow net virus) — см. жёлтой пятнистости пастернака: 251
– форсайтии (FoYNV — *Forsythia* yellow net virus) — см. мозаики резухи: 250
жёлтых прожилок:
– агератума (AYVV — ageratum yellow vein virus) (*Geminiviridae*, *Begomovirus*): 351
– винограда (GrYVV — grape yellow vein virus) — см. кольцевой пятнистости томата: 251
– дурмана (DYVV — datura yellow vein virus) (*Rhabdoviridae*, *Nucleorhabdovirus*): 198
– калопогониума (CalYVV — *Calopogonium* yellow vein virus) (*Tymoviridae*, *Tymovirus*): 268
– клитории (CYVV — *Clytoria* yellow vein virus) (*Tymoviridae*, *Tymovirus*): 268
– овсяницы (FLSV — festuca leaf streak virus) (*Rhabdoviridae*, *Cytorhabdovirus*): 197
– осота (SYVV — sowthistle yellow vein virus) (*Rhabdoviridae*, *Nucleorhabdovirus*): 198
Жуквитиба (JUQV — Juquitiba virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280
зайца-беляка (SSHV — snowshoe hare virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286, 368, 741–749
Залив Терпения (ZTV — Zaliv Terpeniya virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 75, 77, 290
западного энцефалита лошадей (ЗЭЛ) (WEEV — Western equine encephalitis) (*Togaviridae*, *Alphavirus*): 336–338, 339, 696, 701, 702, 790, 923, 924, 1044, 1068, 1073
Западного Нила (ВЗН) (WNV — West Nile virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*); синонимы: вирусы Кунджин, Яунде: 33, 42, 78, 79, 341, 342, 359, 368, 443, 454, 475, 696, 721–731, 924, 1068, 1073
западно-кавказских летучих мышей (WCBV — West Caucasian bat virus) (*Rhabdoviridae*, *Lyssavirus*): 198
звёздчатой мозаики винограда (GAMaV — grapevine asteroid mosaic-associated virus) (*Tymoviridae*, *Marafivirus*): 268
Зегла (ZEGV — Zegla virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287
зелёной крапчатости гороха (PGMV — pea green mottle virus) (*Secoviridae*, *Comovirus*): 250
зелёной крапчатости маниока (CsGMV — cassava green mottle virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*): 250, 253
зигокактуса X (ZyVX — *Zygocactus* virus X) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
Зика (ZIKV — Zika virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 342, 695, 734–735, 1046
Зирка (ZIRV — Zirqa virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 282
злокачественной катаральной лихорадки (MCFV — malignant catarrhal fever virus) — см. герпесвирус бубал 1: 141
злокачественной катаральной лихорадки:
– антилоп-бубал (HMCFV — hartebeest malignant catarrhal fever virus) — см. герпесвирус бубал 2: 141
– овец (SMCFV — sheep-associated malignant catarrhal fever virus) — см. герпесвирус овец 2: 141
змееголовов (SHRV — Snakehead virus) (*Rhabdoviridae*, *Novirhabdovirus*): 198, 1127
Иако (IACOV — Iaco virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284
Игуапе (IGUV — Iguape virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 342

идноreовирус:
– 1 (IRV-1 — idnoreovirus 1) (*Reoviridae*, *Idnoreovirus*); синоним: идноreовирус *Diadromus pulchellus*: 317
– 2 (IRV-2 — idnoreovirus 2) (*Reoviridae*, *Idnoreovirus*); синоним: идноreовирус *Hyposoter exiguae*: 317
– 3 (IRV-3 — idnoreovirus 3) (*Reoviridae*, *Idnoreovirus*); синоним: идноreовирус *Musca domestica*: 317
– 4 (IRV-4 — idnoreovirus 4) (*Reoviridae*, *Idnoreovirus*); синонимы: идноreовирус *Dacus oleae*: 317
– 5 (IRV-5 — idnoreovirus 5) (*Reoviridae*, *Idnoreovirus*); синоним: идноreовирус *Ceratitis capitata*: 317
– *Ceratitis capitata* (CcIRV — *Ceratitis capitata* idnoreovirus) — см. идноreовирус 5: 317
– *Dacus oleae* (DoIRV — *Dacus oleae* idnoreovirus) — см. идноreовирус 4: 317
– *Diadromus pulchellus* (DpIRV — *Diadromus pulchellus* idnoreovirus) — см. идноreовирус 1: 317
– *Hyposoter exiguae* (HeIRV — *Hyposoter exiguae* idnoreovirus) — см. идноreовирус 2: 317
– *Musca domestica* (MdIRV — *Musca domestica* idnoreovirus) — см. идноreовирус 3: 317
Йери (IERIV — Ieri virus) (*Reoviridae*, *Orbivirus*): 318
израильский вирус острого паралича пчёл (IAPV — Israeli acute paralysis virus) (*Dicistroviridae*, *Aparavirus*): 225–227
Икоараки (ICOV — Icoaraci virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 290
Икскэнал (IXCV — Ixcanal virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 289
Илеша (ILEV — Ilesha virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284, 739, 740
Ильеус (ILHV — Ilheus virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 342, 735, 1069, 1073
иммунодефицита:
– кошек (FIV — feline immunodeficiency virus) (*Retroviridae*, *Lentivirus*): 325, 968, 970
– крупного рогатого скота (BIV — bovine immunodeficiency virus) (*Retroviridae*, *Lentivirus*): 325
– обезьян (SIV — simian immunodeficiency virus) (*Retroviridae*, *Lentivirus*): 325, 1044, 1045, 1055, 1062, 1064, 1065
– человека:
–– 1 (ВИЧ-1) (HIV-1 — human immunodeficiency virus) (*Retroviridae*, *Lentivirus*): 35, 38, 40, 44, 89, 104, 105, 108, 110, 112, 114, 119, 173, 324–334, 359, 362, 364, 378, 384, 389–398, 404, 406, 434, 443, 446, 452, 454, 473, 477, 489–491, 498, 527, 581, 593, 602, 613, 615–617, 623–627, 641–653, 655, 660, 662, 678, 686, 813, 817, 822, 824, 825, 933, 1044, 1064
–– 2 (ВИЧ-2) (HIV-2 — human immunodeficiency virus) (*Retroviridae*, *Lentivirus*): 35, 38, 40, 44, 104, 105, 110, 119, 173, 324–334, 359, 362, 364, 378, 384, 389–398, 404, 434, 406, 443, 446, 452, 454, 473, 477, 489–491, 498, 527, 581, 593, 602, 613, 615–617, 623–627, 641–653, 655, 660, 662, 678, 686, 817, 822, 824, 825, 933, 1044, 1064
Ингвавума (INGV — Ingwavuma virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287
Индиана (INDV — Indiana virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 281
индийский вирус кольцевой пятнистости цитрусовых (ICRSV — Indian citrus ringspot virus) (*Alphaflexiviridae*, *Mandarivirus*): 256, 258, 259, 261
Инини (INIV — Inini virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 288
Инко (INKV — Inkoo virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286, 741–749
инфекционного:
– бронхита кур (IBV — infectious bronchitis virus) — см. коронавирус птиц: 212, 215
– вырождения винограда (GIDV — grapevine infectious degeneration virus) — см. короткоузлия винограда: 250
– гепатита собак — см. аденовирус собак А: 146, 945, 957–960
– ларинготрахеита (ИЛТ) (ILTV — Infectious laryngotracheitis virus) — см. герпесвирус кур 1: 141, 1073–1076
– некроза гематопоэтической ткани (IHNV — infectious haematopoetic necrosis virus) (*Rhabdoviridae*, *Novirhabdovirus*): 189, 198, 1127, 1128, 1132
– некроза селезёнки и почек рыб (ISKNV — infectious spleen and kidney necrosis virus) (*Iridoviridae*, *Megalocytivirus*): 164
– панкреонекроза (IPNV — infectious pancreatic necrosis virus) (*Birnaviridae*, *Aquabirnavirus*): 277, 278, 1125, 1126
– пустулезного вульвовагинита крупного рогатого скота — см. герпесвирус крупного рогатого скота 1: 864, 865
– ринотрахеита крупного рогатого скота (IBRTV — infectious bovine rhinotracheitis virus) — см. герпесвирус крупного рогатого скота 1: 141
инфекционной:
– анемии лососёвых рыб (ISAV — infectious salmon anemia virus) (*Orthomyxoviridae*, *Isavirus*); синоним: ифекционной септицемии лососёвых рыб: 313, 1130–1132
– анемии лошадей (EIAV — equine infectious anemia virus) (*Retroviridae*, *Lentivirus*): 325, 924, 932–937
– бурсальной болезни (IBDV — infectious bursal disease virus) (*Birnaviridae*, *Avibirnavirus*); синоним: вирус болезни Гамборо: 277, 1067, 1079–1081
– септицемии лососёвых рыб — см. ифекционной анемии лососёвых рыб: 313, 1130–1132
– фляшерии (IFV — infectious flacherie virus) (*Iflaviviridae*, *Iflavirus*): 221, 223, 228, 229
Йогу (YOGV — Yogue virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
Иппай (IPPYV — Ippy virus) (*Arenaviridae*, *Arenavirus*): 271, 272, 793

иранский вирус мозаики кукурузы (MIMV — maize Iranian mosaic virus) (*Rhabdoviridae*, *Nucleorhabdovirus*): 198
иридовирус:
– аплохейлихтиса Нормана (*Aplocheilichthys normani*) (ALIV — African lampeye iridovirus) (*Iridoviridae*, *Megalocytivirus*): 164
– карликовых гурами (DGIV — dwarf gourami iridovirus) (*Iridoviridae*, *Megalocytivirus*): 164
– красных морских карасей (RSIV — red seabream iridovirus) (*Iridoviridae*, *Megalocytivirus*): 164
– морских окуней (SBIV — seabass iridovirus) (*Iridoviridae*, *Megalocytivirus*): 164
– морских окуней (GIV — grouper iridovirus) (*Iridoviridae*, *Ranavirus*): 164
– оранжево-пятнистых морских окуней (OSGIV — orange-spotted grouper iridovirus) (*Iridoviridae*, *Megalocytivirus*): 164
– прудовых лягушек (REIV — *Rana esculenta* iridovirus) (*Iridoviridae*, *Ranavirus*): 164
– пятнистых ножезубов (SKIV — spotted knifejaw iridovirus) (*Iridoviridae*, *Megalocytivirus*): 164
– сингапурских морских окуней (SGIV — Singapore grouper iridovirus) (*Iridoviridae*, *Ranavirus*): 164
– сонной болезни морских окуней (GSDIV — grouper sleepy disease iridovirus) (*Iridoviridae*, *Megalocytivirus*): 164
– среднеазиатских черепах (ThIV — *Testudo horsfieldi* iridovirus) (*Iridoviridae*, *Ranavirus*): 164
– тайваньских морских окуней (TGIV — Taiwan grouper iridovirus) (*Iridoviridae*, *Megalocytivirus*): 164
Ирики (IRIV — Iriki virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287
Иркут (IRKV — Irkut virus) (*Rhabdoviridae*, *Lyssavirus*); синоним: вирус Озёрное: 198
Исла-Виста (ISLAV — Isla Vista virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280, 796
Иссык-Куль (ISKV — Issyk-Kul virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 282, 781–783
истончения прожилок кукурузы (MFSV — maize fine streak virus) (*Rhabdoviridae*, *Nucleorhabdovirus*): 198
Исфаган (ISFV — Isfahan virus) (*Rhabdoviridae*, *Vesiculovirus*): 198
Итаитуба (ITAV — Itaituba virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 289
Итакви (ITQV — Itaqui virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286, 741
итальянский латентный вирус артишока (AILV — artichoke Italian latent virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*): 250, 253
Итимирим (ITIV — Itimirim virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285
Ияч (EYAV — Eyach virus) (*Reoviridae*, *Coltivirus*): 317, 323, 790
Кабассу (CABV — Cabassou virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*): 338
Кадам (KADV — Kadam virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 344
Каддо-Каньон (CDCV — Caddo Canyon virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
Кадипиро (KDV — Kadipiro virus) (*Reoviridae*, *Seadornavirus*): 319, 753
кадицивирус A (CaDCV-A — cadicivirus A — canine dicipivirus A) (*Picornaviridae*, *Dicipivirus*): 221, 235, 345
Каенг-Хой (KKV — Kaeng Khoi virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285
Кайкалур (KAIV — Kaikalur virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 288
Каири (KRIV — Kairi virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285
Кайсоди (KSOV — Kaisodi virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
Какао (CACV — Cacao virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 290
кактуса 2 (CV2 — cactus virus 2) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262
кактуса X (CVX — Cactus virus X) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
Какуго (KV — Kakugo virus) — см. деформированных крыльев пчёл: 228
каладиума X (CalVX — *Caladium* virus X) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
калифорнийского энцефалита (КаЭ) (CEV — California encephalitis virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 72, 286, 295, 417, 443, 694, 741–749
калицивирус:
– 2117 из клеточной линии CHO (CHO2117CV — Chinese hamster ovary cell line 2117 calicivirus) (*Caliciviridae*, *Vesivirus*): 303
– китов (CtCV — cetacean calicivirus) — см. везикулярной экзантемы свиней: 303
– кошек (FCV — feline calicivirus) (*Caliciviridae*, *Vesivirus*): 303, 968, 982–985
– крупного рогатого скота (BCV — bovine calicivirus) — см. везикулярной экзантемы свиней: 303
– кур (ChCV — chicken calicivirus) (*Caliciviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 303
– моржей (WCV — walrus calicivirus) — см. везикулярной экзантемы свиней: 303
– норок (MCV — mink calicivirus) (*Caliciviridae*, *Vesivirus*): 303
– приматов (PmCV — primate calicivirus) — см. везикулярной экзантемы свиней: 303
– рептилий (RCV — reptile calicivirus) — см. везикулярной экзантемы свиней: 303
– скунсов (SkCV — skunk calicivirus) — см. везикулярной экзантемы свиней: 303
– собак (CaCV — canine calicivirus) (*Caliciviridae*, *Vesivirus*): 303
Кальюб (QYBV — Qalyub virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 282

Камити-Ривер (KRV — Kamiti River virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 344
канальных сомиков (CCFHV — channel catfish virus) — см. герпесвирус кошачьих сомов 1: 136
Кананейя (CNAV — Cananeia virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285
Кандиру (CDUV — Candiru virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 289, 756, 757
Кано-Дельгадито (CADV — Cano Delgadito virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280, 796
Капим (CAPV — Capim virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286
капустных тлей 1 (BbV-1 — *Brevicoryne brassycae* virus 1) (*Iflaviviridae*, *Iflavirus*); синоним: пикорнаподобный вирус капустных тлей: 228
Караджас (CJSV — Carajas virus) (*Rhabdoviridae*, *Vesiculovirus*): 198
Карайпе (CRPV — Caraipe virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 283
Карапару (CARV — Caraparu virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285, 741, 1046
Карей Айленд (CIV — Carey Island virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 344
карельской лихорадки (KFV — Karelian fever virus) — см. Синдбис: 71, 73, 335, 338, 339, 363, 368, 697, 702–706
Каримабад (KARV — Karimabad virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 290
карликовой курчавой мозаики бобов (BCDMV — bean curly dwarf mosaic virus) — см. мозаики куриного горошка: 250
карликовости:
– мандарина (SDV — satsuma dwarf virus) (*Secoviridae*, *Sadwavirus*): 222, 251
– Панголы (PaSV — Pangola stunt virus) (*Reoviridae*, *Fijivirus*): 316
– риса (RDV — rice dwarf virus) (*Reoviridae*, *Phytoreovirus*): 319
– чеснока (GDV — garlic dwarf virus) (*Reoviridae*, *Fijivirus*): 316
картофеля:
– M (PVM — potato virus M) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 263
– P (PVP — potato virus P) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*); синоним: вирус курчавой карликовости картофеля: 263
– S (PVS — potato virus S) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 263
– T (PVT — potato virus T) (*Betaflexiviridae*, *Tepovirus*): 263
– U (PVU — potato virus U) (*Secoviridae*, *Nepovirus*): 251, 253
– X (PVX — potato virus X) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 256, 258, 259, 496
карциномы птиц — см. карциномы птиц Милл-Хилл 2: 325
карциномы птиц Милл-Хилл 2 (ACMHV-2 — avian carcinoma Mill Hill virus 2) (*Retroviridae*, *Alpharetrovirus*); синоним: карциномы птиц: 325
Карши (KSIV — Karshi virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 343, 771, 772
Касокеро (KASV — Kasokero virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
катаральной лихорадки овец — см. синего языка: 318, 864, 866, 868, 896–898, 904, 922, 923
Кату (CATUV — Catu virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285
Каубон-Ридж (CRV — Cowbone Ridge virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 344
Кауден (COWV — Cowden virus) — см. Саппоро: 303
Каципакоре (CPCV — Cacipacore virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 342, 1072
Кванг-Бин (QBV — Quang Binh virus): 344
Кваранфил (QRNV — Quranfil virus) (*Orthomyxoviridae*, неидентифицирован до уровня рода): 273, 313, 789
Квокка (WUOPV — Quokka poxvirus) (*Poxviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 181
Кедогу (KEDV — Kedougou virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 342
Кейстоун (KEYV — Keystone virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286
Кетапанг (KETV — Ketapang virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 283
Кетерах (KTRV — Keterah virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
Килхама (KPyV — Kilham polyomavirus) — см. пневмотропный вирус мышей: 185
Кимберли (KIMV — Kimberley virus) (*Rhabdoviridae*, *Ephemerovirus*): 198
Кисмайо (KISV — Kismayo virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 289
китайский вирус скрученности жёлтых листьев томатов (ToYLCCNV — tomato yellow leaf curl china virus) (*Geminiviridae*, *Begomovirus*): 351
кишечный вирус плаутий *Plautia stali* (PSIV — *Plautia stali* intestine virus) (*Dicistroviridae*, *Cripavirus*): 225, 227
классевирус человека 1 (HKLV-1 — human klassevirus 1) (*Picornaviridae*, *Salivirus*): 238, 245, 516
классической чумы свиней (CSFV — classical swine fever virus) (*Flaviviridae*, *Pestivirus*): 341, 469, 827, 830–833
клеточного слияния (CFAV — cell fusing agent virus): 344
клещевого энцефалита (КЭ) (TBEV — tick-borne encephalitis virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 32, 37, 44, 72, 343, 359, 380, 393, 400, 417, 422, 425, 430, 443, 446, 491, 758–765, 924, 1069, 1072
Кло-Мор (CMV — Clo Mor virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 75, 282
кобувирус:
– крупного рогатого скота (BKV — bovine kobuvirus) (*Picornaviridae*, *Kobuvirus*); серотипы: BKV-1, SKV (sheep kobuvirus — кобувирус овец): 237, 245

– мышей (MuKV — murine kobuvirus) — см. Айши: 221, 237, 241, 515, 516
– овец (SKV — sheep kobuvirus) — см. кобувирус крупного рогатого скота: 237, 241
– свиней (PKV — porcine kobuvirus) (*Picornaviridae*, *Kobuvirus*): 237, 241
– собак (CKV — canine kobuvirus) — см. Айши: 237, 241
кобу-подобный вирус летучих мышей (BKLV — bat Kobu-like virus) (*Picornaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 240
Кованьяма (KOWV — Kowanyama virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
коитальной экзантемы лошадей (EqCAV — equine coital exanthema virus) — см. герпесвирус лошадей 3: 140
Кокал (COCV — Cocal virus) (*Rhabdoviridae*, *Vesiculovirus*): 198
Кокобера (KOKV — Kokobera virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 342, 736
Коксаки:
– A1 (CV-A1 — coxsakievirus A1) — см. энтеровирус человека C: 236, 506–509
– A2 (CV-A2 — coxsakievirus A2) — см. энтеровирус человека A: 235, 506–509
– A3 (CV-A3 — coxsakievirus A3) — см. энтеровирус человека A: 235, 506–509
– A4 (CV-A4 — coxsakievirus A4) — см. энтеровирус человека A: 235, 506–509
– A5 (CV-A5 — coxsakievirus A5) — см. энтеровирус человека A: 235, 506–509
– A6 (CV-A6 — coxsakievirus A6) — см. энтеровирус человека A: 235, 506–509
– A7 (CV-A7 — coxsakievirus A7) — см. энтеровирус человека A: 235, 506–509
– A8 (CV-A8 — coxsakievirus A8) — см. энтеровирус человека A: 235, 506–509
– A9 (CV-A9 — coxsakievirus A9) — см. энтеровирус человека B: 235, 506–509
– A10 (CV-A10 — coxsakievirus A10) — см. энтеровирус человека A: 235, 506–509
– A11 (CV-A11 — coxsakievirus A11) — см. энтеровирус человека C: 236, 506–509
– A12 (CV-A12 — coxsakievirus A12) — см. энтеровирус человека A: 235, 506–509
– A13 (CV-A13 — coxsakievirus A13) — см. энтеровирус человека C: 236, 506–509
– A14 (CV-A14 — coxsakievirus A14) — см. энтеровирус человека A: 235, 506–509
– A15 (CV-A15 — coxsakievirus A15) — см. энтеровирус человека C / Коксаки A11: 242, 506–509
– A16 (CV-A16 — coxsakievirus A16) — см. энтеровирус человека A: 235, 506–509
– A17 (CV-A17 — coxsakievirus A17) — см. энтеровирус человека C: 236, 506–509
– A18 (CV-A18 — coxsakievirus A18) — см. энтеровирус человека C / Коксаки A13: 242, 506–509
– A19 (CV-A19 — coxsakievirus A19) — см. энтеровирус человека C: 236, 506–509
– A20 (CV-A20 — coxsakievirus A20) — см. энтеровирус человека C: 236, 506–509
– A21 (CV-A21 — coxsakievirus A21) — см. энтеровирус человека C: 236, 506–509
– A22 (CV-A22 — coxsakievirus A22) — см. энтеровирус человека C: 236, 506–509
– A23 (CV-A23 — coxsakievirus A23) — см. ECHO-9: 236, 506–509
– A24 (CV-A24 — coxsakievirus A24) — см. энтеровирус человека C: 236, 506–509
– B1 (CV-B1 — coxsakievirus B1) — см. энтеровирус человека B: 235, 506–509
– B2 (CV-B2 — coxsakievirus B2) — см. энтеровирус человека B: 235, 506–509
– B3 (CV-B3 — coxsakievirus B3) — см. энтеровирус человека B: 235, 506–509
– B4 (CV-B4 — coxsakievirus B4) — см. энтеровирус человека B: 235, 506–509
– B5 (CV-B5 — coxsakievirus B5) — см. энтеровирус человека B: 235, 506–509
– B6 (CV-B6 — coxsakievirus B6) — см. энтеровирус человека B: 235, 506–509
– B9 (CV-B9 — coxsakievirus B9) — см. энтеровирус человека B: 235, 506–509
колорадской клещевой лихорадки (ККЛ) (CTFV — Colorado tick fever virus) (*Reoviridae*, *Coltivirus*): 317, 323, 789, 790
Колумбия-SK (ColSKV — Columbia-SK virus) — см. энцефаломиокардита 1: 233
кольцевой и линейной узорчатости ясеня (ARLPV — ash ring and line pattern virus) — см. мозаики резухи: 250
кольцевой мозаики тыквы (CuRMV — cucurbit ring mosaic virus) — см. мозаики тыквенных: 250
кольцевой пятнистости:
– арахиса (GRSV — groundnut ringspot virus) (*Bunyaviridae*, *Tospovirus*); синоним: вирус некроза почек арахиса: 279
– африканской масличной пальмы (AOPRV — African oil palm ringspot virus) (*Betaflexiviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 263, 264
– бобов (BeaRSV — bean ringspot virus) — см. чёрных кругов томата: 251
– гортензии (HdRSV — hydrangea ringspot virus) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
– красной смородины (redcurrant ringspot virus) — см. кольцевой пятнистости малины: 251
– латук-салата (LetRSV — lettuce ringspot virus) — см. чёрных кругов томата: 251
– малины (RpRSV — raspberry ringspot virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*); синонимы: вирусы скрученности листьев малины, кольцевой пятнистости красной смородины: 251, 253
– оливы (OLRSV — olive latent ringspot virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*): 251, 253

– свёклы (BRSV — beet ringspot virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*); синоним: вирус чёрных колец томата: 250, 253
– табака (TRSV — tobacco ringspot virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*): 222, 250, 253
– табака 2 (TRSV2 — tobacco ringspot virus 2) — см. кольцевой пятнистости томата: 251
– томата (ToRSV — tomato ringspot virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*); синонимы: вирусы жёлтых прожилок винограда, табака 13, мозаики и жёлтых почек персика, кольцевой пятнистости табака 2: 251, 253
– турнепса (TuRSV — turnip ringspot virus) (*Secoviridae*, *Comovirus*): 250
– шелковицы (MRSV — mulberry ringspot virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*): 251, 253
кольцевых некротических пятен бирючины (LNRSV — *Ligustrum* necrotic ringspot virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262, 263
коммелины X (ComVX — *Commelina* virus X) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
Конвикт-Крик (CCKV — Convict Creek virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 281
контагиозного моллюска (MOCV — molluscum contagiosum virus) (*Poxviridae*, *Molluscipoxvirus*): 180, 181
контагиозной эктимы верблюдов (CCEV — camel contagious ecthyma virus) (*Poxviridae*, *Parapoxvirus*): 180, 909
кори (MeV — measles virus) (*Paramyxoviridae*, *Morbillivirus*): 189, 192–194, 630–634
коронавирус:
– азиатских леопардов (ALCCoV — Asian leopard cat coronavirus) (*Coronaviridae*, *Deltacoronavirus*): 212
– астрильд HKU13 (MuCoV HKU13 — munia coronavirus HKU13) (*Coronaviridae*, *Deltacoronavirus*): 212
– белоглазок HKU16 (WYCoV HKU16 — white-eye coronavirus HKU16) (*Coronaviridae*, *Deltacoronavirus*): 212
– белуг SW1 (BWCoV SW1 — beluga whale coronavirus SW1) (*Coronaviridae*, *Gammacoronavirus*): 212, 213
– ближневосточного респираторного синдрома (БВРС) (MERS-CoV — Middle East respiratory syndrome coronavirus) (*Coronaviridae*, *Betacoronavirus*, подрод C): 211, 212, 216
– больших бакланов (PhCCoV — *Phalacrocorax carbo* coronavirus) (*Coronaviridae*, *Deltacoronavirus*): 212
– воробьёв HKU17 (SpCoV HKU17 — sparrow coronavirus HKU17) (*Coronaviridae*, *Deltacoronavirus*): 212
– голубей (PCoV — pigeon coronavirus) (*Coronaviridae*, *Gammacoronavirus*): 212, 1067, 1072
– гусей (GCoV — goose coronavirus) (*Coronaviridae*, *Gammacoronavirus*): 212, 1067, 1072
– длиннокрылов:
–– 1 (Mi-BatCoV 1 — *Miniopterus* bat coronavirus 1) (*Coronaviridae*, *Alphacoronavirus*): 211
–– HKU8 (Mi-BatCoV HKU8 — *Miniopterus* bat coronavirus HKU8) (*Coronaviridae*, *Alphacoronavirus*): 211
– домовых гладконосов 512 (Sc-BatCoV 512 — *Scotophilus* bat coronavirus 512) (*Coronaviridae*, *Alphacoronavirus*): 211
– дроздов (ThCoV — thrush coronavirus) (*Coronaviridae*, *Deltacoronavirus*): 212, 1067, 1072
– индюков (TCoV — turkey coronavirus) — см. коронавирус птиц: 212
– камышниц (CMCoV HKU21 — common moorhen coronavirus HKU21) (*Coronaviridae*, *Deltacoronavirus*): 212
– квакв (NHCoV HKU19 — night heron coronavirus HKU19) (*Coronaviridae*, *Deltacoronavirus*): 212
– косолапых кожанов HKU4 (Ty-BatCoV HKU4 — *Tylonycteris* bat coronavirus HKU4) (*Coronaviridae*, *Betacoronavirus*, подрод C): 212
– кошек (FCoV — feline coronavirus) — см. альфакоронавирус 1: 211, 215, 968, 971–975
– кроликов HKU14 (RbCoV HKU14 — rabbit coronavirus HKU14) (*Coronaviridae*, *Betacoronavirus*, подрод A): 211, 212
– крупного рогатого скота (BCoV — bovine coronavirus) — см. бетакоронавирус 1: 211, 950
– крыс (RtCoV — rat coronavirus) — см. коронавирус мышиных: 211
– лошадей (ECoV — equine coronavirus) — см. бетакоронавирус 1: 211
– мышиных (MCoV — murine coronavirus) (*Coronaviridae*, *Betacoronavirus*, подрод A); синонимы: вирус гепатита мышей (MHV — murine hepatitis virus), коронавирус крыс (RtCoV — rat coronavirus): 206, 212, 215
– нетопырей HKU5 (Pi-BatCoV HKU5 — *Pipistrellus* bat coronavirus HKU5) (*Coronaviridae*, *Betacoronavirus*, подрод C): 211, 212
– норок (MiCoV — mink coronavirus) — см. альфакоронавирус 2: 211
– ночных крыланов HKU9 (Ro-BatCoV HKU9 — *Rousettus* bat coronavirus HKU9) (*Coronaviridae*, *Betacoronavirus*, подрод C): 212
– озёрных чаек (BHGCoV — black-headed gull coronavirus) (*Coronaviridae*, *Gammacoronavirus*): 212
– подковоносов HKU2 (Rh-BatCoV HKU2 — *Rhinolophus* bat coronavirus HKU2) (*Coronaviridae*, *Alphacoronavirus*): 211
– попугаев (PaCoV — parrot coronavirus) (*Coronaviridae*, *Deltacoronavirus*): 212, 1067, 1072
– птиц (ACoV — avian coronavirus) (*Coronaviridae*, *Gammacoronavirus*); синонимы: вирус инфекционного бронхита кур, коронавирус индюков: 206, 212, 215, 1086–1088
– свиней HKU15 (PCoV HKU15 — porcine coronavirus HKU15) (*Coronaviridae*, *Deltacoronavirus*): 212

– свиязей HKU20 (WCoV HKU20 — wigeon coronavirus HKU20) (*Coronaviridae*, *Deltacoronavirus*): 212
– системного воспаления хорьков (FRSCoV — ferret systemic virus) — см. альфакоронавирус 2: 211
– собак (CCoV — canine coronavirus) — см. альфакоронавирус 1: 211, 945, 949–953
– соловьёв HKU11 (BuCoV HKU11 — bulbul coronavirus HKU11) (*Coronaviridae*, *Deltacoronavirus*): 206, 212
– сорочьих славок HKU18 (MRCoV HKU18 — magpie robin coronavirus HKU18) (*Coronaviridae*, *Deltacoronavirus*): 212
– уток (DCoV — duck coronavirus) (*Coronaviridae*, *Gammacoronavirus*): 212, 1067, 1072
– фазанов (PhCoV — pheasant coronavirus) (*Coronaviridae*, *Gammacoronavirus*): 212, 215
– человека:
–– 229E (HCoV 229E — human coronavirus 229E) (*Coronaviridae*, *Alphacoronavirus*): 211, 215
–– HKU1 (HCoV HKU1 — human coronavirus HKU1) (*Coronaviridae*, *Betacoronavirus*, подрод A): 211, 212, 589
–– NL63 (HCoV NL63 — human coronavirus NL63) (*Coronaviridae*, *Alphacoronavirus*): 211, 215, 589
–– OC43 (HCoV OC43 — human coronavirus OC43) — см. бетакоронавирус 1: 211, 215
– энтерита хорьков (FRECoV — ferret enteric coronavirus) — см. альфакоронавирус 2: 211
короткоузлия винограда (GFLV — grapevine fanleaf virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*); синоним: вирус инфекционного вырождения винограда: 250, 253, 254
Коррипарта (CORV — Corriparta virus) (*Reoviridae*, *Orbivirus*): 318
косавирус человека:
– A (HCoSV-A — human cosavirus A) (*Picornaviridae*, *Cosavirus*): 221, 234, 245
– B (HCoSV-B — human cosavirus B) (*Picornaviridae*, *Cosavirus*): 234, 245
– C (HCoSV-C — human cosavirus C) (*Picornaviridae*, *Cosavirus*): 234, 245
– D (HCoSV-D — human cosavirus D) (*Picornaviridae*, *Cosavirus*): 234, 245
– E (HCoSV-E — human cosavirus E) (*Picornaviridae*, *Cosavirus*): 234, 245
Котия (COTIAV — Cotia virus) (*Poxviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 180
Котокан (KOTV — Kotonkan virus) (*Rhabdoviridae*, *Ephemerovirus*): 198
Коутанго (KOUV — Koutango virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 342, 1073
крапчатой карликовости баклажана (EMDV — eggplant mottled dwarf virus) (*Rhabdoviridae*, *Nucleorhabdovirus*); синонимы: вирусы желтизны прожилок смолосемянника, желтизны прожилок томата, обесцвечивания жилок пеларгонии: 198
крапчатой мозаики дыни — (MRMV — melon rugose mosaic virus) (*Tymoviridae*, *Tymovirus*): 269
крапчатости:
– андского картофеля (APMoV — Andean potato mottle virus) (*Secoviridae*, *Comovirus*): 249
– белладонны (BeMV — belladonna mottle virus) (*Tymoviridae*, *Tymovirus*): 268, 269
– бобовых стручков (BPMV — bean pod mottle virus) (*Secoviridae*, *Comovirus*): 249, 253
– клубники (SMoV — strawberry mottle virus) (*Secoviridae*, неидентифицирован до уровня рода): 251
– красного клевера (RCMV — red clover mottle virus) (*Secoviridae*, *Comovirus*): 250
– листьев вишни (CMLV — cherry mottle leaf virus) (*Betaflexiviridae*, *Trichovirus*): 263, 266
– листьев голубики (BLMoV — blueberry leaf mottle virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*): 250, 253
– норичника (SrMV — *Scrophularia* mottle virus) (*Tymoviridae*, *Tymovirus*): 269
– подорожника (PlMV — *Plantago* mottle virus) (*Tymoviridae*, *Tymovirus*): 269
– сирени (LiMoV — lilac mottle virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262, 263
– сладко-горького паслёна (DuMV — dulcamara mottle virus) (*Tymoviridae*, *Tymovirus*): 268, 269
– тангора межсортового гибрида «Dweet» (DwMV — Dweet mottle virus) — см. пятнистости листьев цитрусовых: 263
– фиалок (VMoV — viola mottle virus) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
– физалиса (PhyMV — *Physalis* mottle virus) (*Tymoviridae*, *Tymovirus*): 269
красной мозаики тамуса (TRMV — *Tamus* red mosaic virus) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
краснухи (RUBV — rubella virus) (*Togaviridae*, *Rubivirus*): 33, 104, 334, 335–337, 339, 361–365, 380, 395, 400–402, 417, 426, 443, 446, 636–641, 822–824
красных огненных муравьёв 1 (SINV-1 — *Solenopsis invicta* virus 1) (*Dicistroviridae*, *Aparavirus*): 225, 227
Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ) (CCHFV — Crimean–Congo hemorrhagic fever virus virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 33, 42, 74, 79, 282, 293, 294, 366, 367, 443, 696, 772–779, 787, 824
крыс Килхэм (KRV — Kilham rat virus) (*Parvoviridae*, *Parvovirus*): 1003, 1005–1007
Ксингу (XINV — Xingu virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284, 740, 741
Кунгол (KOOV — Koongol virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286
Кунджин (KUNV — Kunjin virus) — см. Западного Нила: 342, 722
Кунитачи (Kunitachi virus) — см. парамиксовирус птиц 5: 192
Купикси (CPXV — Cupixi virus) (*Arenaviridae*, *Arenavirus*): 271, 272, 793

курчавой карликовости картофеля (PRDV — potato rough dwarf virus) — см. вирус картофеля P: 263
кустистой карликовости томатов (TBSV — tomato bushy stunt virus) (*Tombusviridae*, *Tombusvirus*): 351
Кызылагач (KYZV — Kyzylagach virus) — см. Синдбис: 338
Кьясанур — см. болезни леса Кьясанур: 343, 768–769
Кэчмикейв (CMCV — catch-me-cave virus virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 290
Кэш-Валли (CVV — Cashe Valley virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284, 740
Лагос-бат (LBV — Lagos bat virus) (*Rhabdoviridae*, *Lyssavirus*): 198
Лагуна-Негра (LANV — Laguna Negra virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280, 796
Ла-Кросс (LACV — La Cross virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286, 293, 742
Лангат (LGTV — Langat virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 343
Лангур (LNGV — Langur virus) (*Retroviridae*, *Betaretrovirus*): 325
Ланьян (LJNV — Lanjan virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
Ла-Пиедад–Мичоакан–Мехико (LPMV — La-Piedad–Michoacan–Mexico virus) — см. рубулавирус свиней: 193
Лас-Малойяс (LMV — Las Maloyas virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 283
Ласса (LASV — Lassa virus) (*Arenaviridae*, *Arenavirus*): 271, 272, 792, 793, 1044
латентный вироид:
– баклажанов (ELVd — Eggplant latent viroid) (*Avsunviroidae*, *Elaviroid*): 347
– колумнеи (CLVd — *Columnea* latent viroid) (*Pospiviroidae*, *Pospiviroid*): 347
– хмеля (HpLVd — hop latent viroid) (*Pospiviroidae*, *Cocadviroid*): 347
латентный вирус:
– абрикоса (ApLV — apricot latent virus) (*Betaflexiviridae*, *Foveavirus*): 263
– американского хмеля (AHLV — American hop latent virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262
– арракачи (ALV — *Arracacha* latent virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262
– артишока M (ArLV M — artichoke latent virus M) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262
– артишока S (ArLV S — artichoke latent virus S) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262
– бореца (AcLV — *Aconitum* latent virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262, 264
– борщевика (HLV — heracleum latent virus) (*Betaflexiviridae*, *Vitivirus*): 263, 264, 266
– вербены (VeLV — verbena latent virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 263
– гортензии (HdLV — hydrangea latent virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262
– диоскореи (DLV — *Dioscorea* latent virus) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
– желтушника (ErLV — erysimum latent virus) (*Tymoviridae*, *Tymovirus*): 268
– жимолости (HnLV — honeysuckle latent virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262, 263
– каланхоэ (KLV — Kalanchoe latent virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262
– каперсника (CapLV — caper latent virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262
– капусты (CoLV — cole latent virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262
– вирус кардамина (CaLS — *Cardamine* latent virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262
– картофеля (PotLV — potato latent virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 263
– кольцевой пятнистости абрикоса (ALRSV — apricot latent ringspot virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*): 250, 253
– кольцевой пятнистости алычи (MLRSV — myrobalan latent ringspot virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*): 250, 251, 253
– кольцевой пятнистости гибискуса (HLRSV — hibiscus latent ringspot virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*): 250
– кольцевой пятнистости клубники (SLRSV — strawberry latent ringspot virus) (*Secoviridae*, неидентифицирован до уровня рода): 251
– лука-синтджан (SJOLV — Sint-Jan's onion latent virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 263, 264
– лука-шалота (SLV — shallot latent virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 263, 264
– нарцисса (NCLV — narcissus common latent virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262, 264
– нерины (NeLV — *Nerine* latent virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*); синоним: вирус гиппеаструма: 262, 264
– одуванчика (DaLV — dandelion latent virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262
– оливы 3 (OLV3 — olive latent virus 3) (*Tymoviridae*, *Marafivirus*): 268
– плевела (LoLV — *Lolium* latent virus) (*Alphaflexiviridae*, *Lolavirus*): 256, 258, 259, 261
– пунцового клевера (CCLV — crimson clover latent virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*): 250, 253
– седума (SeLV — *Sedum* latent virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 263
– страстоцвета (PLV — passiflora latent virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 263
– хмеля (HpLV — hop latent virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262
– черники (WLV — wineberry latent virus) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
– чеснока (GarCLV — garlic common latent virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262, 264
– шелковицы (MLV — mulberry latent virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262, 263

латентный сферический вирус яблони (ALSV — apple latent spherical virus) (*Secoviridae*, *Cheravirus*): 251
Латино (LATV — Latino virus) (*Arenaviridae*, *Arenavirus*): 271, 272, 794
латук-салата X (LeVX — lettuce virus X) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
Лебомбо (LEBV — Lebombo virus) (*Reoviridae*, *Orbivirus*): 318
Леднице (LEDV — Lednice virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 288
лейкоза:
– гиббонов (GALV — gibbon ape leukemia virus) (*Retroviridae*, *Gammaretrovirus*): 325
– кошек (FeLV — feline leukemia virus) (*Retroviridae*, *Gammaretrovirus*): 325, 968, 970, 979–982, 1008
– крупного рогатого скота (BLV — bovine leukemia virus) (*Retroviridae*, *Deltaretrovirus*); синоним: вирус энзоотического лейкоза крупного рогатого скота: 325, 866, 869–873
– мышей (MuLV — murine leukemia virus) (*Retroviridae*, *Gammaretrovirus*): 325, 1003, 1007–1009
– птиц (ALV–– avian leukemia virus) (*Retroviridae*, *Alpharetrovirus*): 325, 1067, 1071, 1084–1086
лейкоэнцефалита ночниц Монтаны (MMLV — Montana myotis leukoencephalitis virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 344
лентивирус пумы (CGLV — cougar lentivirus) (*Retroviridae*, *Lentivirus*): 325
леса Кьясанур — см. болезни леса Кьясанур: 343, 768–769
леса Семлики (SFV — Semliki Forest virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*): 335, 337–339, 497, 707, 711, 1073
Леса Тай (TAFV — Tai forest ebolavirus) (*Filoviridae*, *Ebolavirus*): 202, 805, 1046
летального паралича тлей (ALPV — aphid lethal paralysis virus) (*Dicistroviridae*, *Cripavirus*): 225, 227
летучих мышей:
– Букалаза (BBV — Bukalasa bat virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 344
– Дакара (DBV — Dakar bat virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 344
– Энтеббе (ENTV — Entebbe bat virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 344
Лечигуанас (LECV — Lechiguanas virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280
лилий X (LVX — lily virus X) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
лимфоидных органов креветок (LOV — lymphoid organ virus) — см. поражающий жабры креветок: 218
лимфокриптовирус:
– макак-резус (RLCV — rhesus lymphocryptovirus) — см. герпесвирус макак 4: 142
– обезьян-мармозеток (MLCV — Marmoset lymphocryptovirus) — см. герпесвирус игрунковых обезьян 3: 141
лимфотропный герпесвирус:
– крупного рогатого скота (BoLHV — bovine lymphotropic herpesvirus) — см. герпесвирус крупного рогатого скота 6: 140
– свиней:
–– 1 (PLHV-1 — porcine lymphotropic herpesvirus 1) — см. герпесвирус свиней 3: 142
–– 2 (PLHV-2 — porcine lymphotropic herpesvirus 2) — см. герпесвирус свиней 4: 142
–– 3 (PLHV-3 — porcine lymphotropic herpesvirus 3) — см. герпесвирус свиней 5: 142
лимфоцистоза:
– камбал (FLDV — Flounder lymphocystis disease virus) — см. лимфоцистоза рыб 1: 163
– морских окуней (LCDV-RF — lymphocystis disease rockfish virus) (*Iridoviridae*, *Lymphocystivirus*): 164
– рыб:
–– 1 (LCDV-1 — lymphocystis disease virus 1) (*Iridoviridae*, *Lymphocystivirus*); синоним: вирус лимфоцистоза камбал (FLDV — Flounder lymphocystis disease virus): 163
–– 2 (LCDV-2 — lymphocystis disease virus 2) (*Iridoviridae*, *Lymphocystivirus*): 164
лимфоцитарного хориоменингита (ЛХМ) (LCMV — lymphocytic choriomeningitis virus) (*Arenaviridae*, *Arenavirus*): 271, 272, 790–792, 1011–1013
лиссавирус:
– австралийских летучих мышей (ABLV — Australian bat lyssavirus) (*Rhabdoviridae*, *Lyssavirus*): 198
– европейских летучих мышей:
–– 1 (EBLV 1 — European bat lyssavirus 1) (*Rhabdoviridae*, *Lyssavirus*): 198
–– 2 (EBLV 2 — European bat lyssavirus 2) (*Rhabdoviridae*, *Lyssavirus*): 198
лихорадки:
– Алхурма — см. геморрагической лихорадки Алхурма: 343, 367, 768–770
– долины Сырдарьи (SDVFV — Syr-Darya Valley fever virus) (*Picornaviridae*, *Cardiovirus*): 40, 234, 241, 244, 529, 697, 785, 786
– Рифт-Валли (RVFV — Rift Valley fever virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 289, 290, 295, 296, 417, 696, 750–752, 904, 922, 1044
Локерн (LOKV — Lokern virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284
Лордсдейл (LSDV — Lordsdale virus) — см. Норфолк: 303
Лоун-Стар (LSV — Lone Star virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
лохматой карликовости:
– ежовника (ERSV — *Echinochloa* ragged stunt virus) (*Reoviridae*, *Oryzavirus*): 316
– риса (RRSV — Tai-rice ragged stunt virus) (*Reoviridae*, *Oryzavirus*): 316
лошадиного энцефалита (EEV — equine encephalosis virus) (*Reoviridae*, *Orbivirus*): 218
Луйо (LUJV — Lujo virus) (*Arenaviridae*, *Arenavirus*): 271, 272

лука X (AlVX — *Allium* virus X) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
лука-порея X из Ханчжоу (ScaVX-HZ — scallion virus X-Hangzhou) — см. спаржи 3: 258
лука-шалота X (ShVX — shallot virus X) (*Alphaflexiviridae*, *Allexivirus*): 256, 258, 259, 261
Лукуни (LUKV — Lukuni virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 283
Льюнган (LV — Ljungan virus) (*Picornaviridae*, *Parechovirus*); серотипы: LV-{1..4}: 238, 245
лягушек 3 (FV-3 — frog virus 3) (*Iridoviridae*, *Ranavirus*); синоним: вирус тигровых лягушек: 164
Ляонинг (LNV — Liao ning virus) (*Reoviridae*, *Seadornavirus*): 319, 753
Магуари (MAGV — Maguari virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284
Мадрид (MADV — Madrid virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285, 741
Майаро (MAYV — Mayaro virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*): 338, 710, 711
Макауа (MCAV — Macaua virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284
Макиель (MCLV — Maciel virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280
Малакал (MALV — Malakal virus) (*Rhabdoviridae*, *Ephemerovirus*): 198
Мал-де-Рио-Куарто (MRCV-ARG — Mal de Rio Cuarto virus) (*Reoviridae*, *Fijivirus*): 316
мамастровирус:
– 1 (MAstV 1 — mamastrovirus 1) (*Astroviridae*, *Mamastrovirus*); синонимы: астровирус человека {1..8}: 274, 275, 530
– 2 (MAstV 2 — mamastrovirus 2) (*Astroviridae*, *Mamastrovirus*); синоним: астровирус кошек: 274, 275
– 3 (MAstV 3 — mamastrovirus 3) (*Astroviridae*, *Mamastrovirus*); синоним: астровирус свиней: 274, 275
– 4 (MAstV 4 — mamastrovirus 4) (*Astroviridae*, *Mamastrovirus*); синоним: астровирус калифорнийских морских львов 2: 274, 275
– 5 (MAstV 5 — mamastrovirus 5) (*Astroviridae*, *Mamastrovirus*); синоним: астровирус собак: 274, 275
– 6 (MAstV 6 — mamastrovirus 6) (*Astroviridae*, *Mamastrovirus*); синоним: астровирус человека MLB1: 274, 275
– 7 (MAstV 7 — mamastrovirus 7) (*Astroviridae*, *Mamastrovirus*); синоним: астровирус дельфинов-афалин: 274, 275
– 8 (MAstV 8 — mamastrovirus 8) (*Astroviridae*, *Mamastrovirus*); синоним: астровирус человека MLB2: 274, 275
– 9 (MAstV 9 — mamastrovirus 9) (*Astroviridae*, *Mamastrovirus*); синоним: астровирус человека VA1: 274, 275
– 10 (MAstV 10 — mamastrovirus 10) (*Astroviridae*, *Mamastrovirus*); синоним: астровирус норок: 274, 275
– 11 (MAstV 11 — mamastrovirus 11) (*Astroviridae*, *Mamastrovirus*); синоним: астровирус калифорнийских морских львов 1: 274, 275
– 12 (MAstV 12 — mamastrovirus 12) (*Astroviridae*, *Mamastrovirus*); синоним: астровирус летучих мышей Tm/Guangxi/LD71/2007: 274, 275
– 13 (MAstV 13 — mamastrovirus 13) (*Astroviridae*, *Mamastrovirus*); синоним: астровирус овец 1: 274, 275
– 14 (MAstV 14 — mamastrovirus 14) (*Astroviridae*, *Mamastrovirus*); синоним: астровирус летучих мышей 1 AFCD57: 274, 275
– 15 (MAstV 15 — mamastrovirus 15) (*Astroviridae*, *Mamastrovirus*); синоним: астровирус летучих мышей Tm/Guangxi/LD77/2007: 274, 275
– 16 (MAstV 16 — mamastrovirus 16) (*Astroviridae*, *Mamastrovirus*); синоним: астровирус летучих мышей 1 AFCD11: 274, 275
– 17 (MAstV 17 — mamastrovirus 17) (*Astroviridae*, *Mamastrovirus*); синоним: астровирус летучих мышей Hp/Guangxi/LC03/2007: 274, 275
– 18 (MAstV 18 — mamastrovirus 18) (*Astroviridae*, *Mamastrovirus*); синоним: астровирус летучих мышей 1 AFCD337: 274, 275
– 19 (MAstV 19 — mamastrovirus 19) (*Astroviridae*, *Mamastrovirus*); синоним: астровирус летучих мышей Tm/Guangxi/LD04/2007: 274, 275
Манава (MWAV — Manawa virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 290
Манавату (MwV — Manawatu virus) (*Nodaviridae*, *Alphanodavirus*): 305, 307
Манзанилла (MANV — Manzanilla virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 288
маниока X (CsVX — cassava virus X) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
Маприк (MPKV — Maprik virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
Мапутта (MAPV — Maputta virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
Мапуэра (MprV — Mapuera paramyxovirus) (*Paramyxoviridae*, *Rubulavirus*): 193
Мараба (MARAV — Maraba virus) (*Rhabdoviridae*, *Vesiculovirus*): 198
Марбург (MARV — Marburg virus) — см. марбургвирус озера Виктория: 202, 204, 366, 367, 392, 417, 430, 804, 805, 1044, 1046
марбургвирус озера Виктория (LVMARV — Lake Victoria marburgvirus) (*Filoviridae*, *Marburgvirus*); синонимы: вирус Марбург, вирус Равн: 189, 202–204, 367, 804, 1046
Маритуба (MTBV — Marituba virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285, 741, 1046
Маркело (Markelo virus) — см. торовирус свиней: 212
Матрух (MTRV — Matruh virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 288

Мачупо (MACV — Machupo virus) (*Arenaviridae*, *Arenavirus*): 271, 272, 794
Мбоке (MBOV — Mboke virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284
меди-висна — см. висна-меди: 325, 903–908, 912, 932
медленного паралича пчёл (BSPV — bee slow paralysis virus) (*Iflaviviridae*, *Iflavirus*): 228, 230, 1137
Мелао (MELV — Melao virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286
мелегривирус A (MELV-A — melegrivirus A) (*Picornaviridae*, *Megrivirus*); синоним: вирус гепатита индеек: 221, 238, 242
Менго (MENV — Mengovirus) — см. энцефаломиокардита 1: 233
Мененгле (MNNGV — Menangle virus) (*Paramyxoviridae*, *Rubulavirus*): 193
менингоэнцефалита израильских идюков (ITV — Israel turkey meningoencephalitis virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 342, 1069, 1073
Мермет (MERV — Mermet virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 288
метапневмовирус:
– птиц (AMPV — avian metapneumovirus) (*Paramyxoviridae*, *Metapneumovirus*); синонимы: вирус ринотрахеита индюков, пневмовирус птиц: 189, 192, 1072
– человека (HMPV — human metapneumovirus) (*Paramyxoviridae*, *Metapneumovirus*): 192, 531, 584–586
Мехико (MEXV — Mexico virus) — см. Норфолк: 303
мешотчатого расплода пчёл (SBV — Sacbrood virus) (*Iflaviviridae*, *Iflavirus*); синонимы: вирусы Ротамштед, варроа 1: 223, 229, 230, 1135, 1136
Мибан (MEAV — Meaban virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 75, 343, 1072
Миделбург (MIDV — Middelburg virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*): 339
миелобластоза птиц (AMV — avian myeloblastosis virus) (*Retroviridae*, *Alpharetrovirus*): 325
миелобластоза птиц 29 (AMV-29 — avian myeloblastosis virus 29) (*Retroviridae*, *Alpharetrovirus*): 325
микореовирус:
– 1 (CpMYRV-1 — *Cryphonectria parasitica* mycoreovirus 1) (*Reoviridae*, *Mycoreovirus*): 317
– 2 (CpMYRV-2 — *Cryphonectria parasitica* mycoreovirus 2) (*Reoviridae*, *Mycoreovirus*): 317
– 3 (RnMYRV-3 — *Rosellinia necatrix* mycoreovirus 3) (*Reoviridae*, *Mycoreovirus*): 317
миксоматоза кроликов — см. миксомы кроликов: 180, 181
миксомы кроликов (MYXV — myxoma virus) (*Poxviridae*, *Leporipoxvirus*): 180, 181
мимивирус *Acanthamoeba polyphaga* (ApMV — *Acanthamoeba polyphaga* mimivirus) (*Mimiviridae*, *Mimivirus*): 166, 167, 598, 599
Минатитлан (MNTV — Minatitlan virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287
Мирим (MIRV — Mirim virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285
множественного ядерного полиэдроза:
– *Anticarsia gemmatalis* (AgMNPV — *Anticarsia gemmatalis* multiple nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 154
– африканской мигрирующей гусеницы (SpexNPV — *Spodoptera exempta* multiple nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 154
– восточной хвойной листовёртки-почкоеда (CfMNPV — *Choristoneura fumiferana* multiple nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 154
– зубчатокрылой совки (SfMNPV — *Spodoptera frugiperda* multiple nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 155
– калифорнийской совки (AcMNPV — *Autographa californica* multiple nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 154, 155
– капустной совки (MbMNPV — *Mamestra brassicae* multiple nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 154
– наземной малой совки (SeMNPV — *Spodoptera exigua* multiple nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 155
– непарного шелкопряда (LdMNPV — *Lymantria dispar* multiple nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 154
– псевдотсуговой волнянки (OpMNPV — *Orgyia pseudotsugata* multiple nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 155
– пчелиной огнёвки (GmMNPV — *Galleria mellonella* multiple nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 154
– рачиплюсии у (RoMNPV — *Rachiplusia ou* multiple nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 155
– сельдерейной анаграфы (AnfaNPV — *Anagrapha falcifera* multiple nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 154
Мобала (MOBV — Mobala virus) (*Arenaviridae*, *Arenavirus*): 271, 272, 793
Мовар (MovV — Movar virus) — см. герпесвирус крупного рогатого скота 4: 141
Модок (MODV — Modoc virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 344
Можу (MOJUV — Moju virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285
мозаики:
– азиатского подорожника (PlAMV — *Plantago asiatica* mosaic virus) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*); синоним: вирус мозаики нандины (NaMV — *Nandina* mosaic virus): 258
– альтернантеры (AltMV — *Alternanthera* mosaic virus) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258, 259
– баклажана (EMV — eggplant mosaic virus) (*Tymoviridae*, *Tymovirus*): 268

– бамбука (BaMV — bamboo mosaic virus) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
– белого клевера (WClMV — white clover mosaic virus) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
– белокопытника (ButMV — butterbur mosaic virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262
– вигны (CPMV — cowpea mosaic virus) (*Secoviridae*, *Comovirus*); синоним: вирус жёлтой мозаики вигны: 222, 249, 496
– вяза (ElmMV — elm mosaic virus) — см. скручивания листьев вишни: 250
– горечавки (GeMV — gentian mosaic virus) (*Secoviridae*, *Fabavirus*); синоним: вирус мозаики горького винограда: 250
– горького винограда (MimiMV — *Mikania micrantha* mosaic virus) — см. мозаики горечавки: 250
– дыни (MuMeMV — muskmelon mosaic virus) — см. мозаики тыквенных: 250
– дынной груши (PepMV — pepino mosaic virus) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
– жёлтых почек персика (PeYBMV — peach yellow bud mosaic virus) — см. кольцевой пятнистости томата: 251
– колючеплодника (WCMV — wild cucumber mosaic virus) — см. некротической мозаики бамбарского земляного ореха: 269
– кукурузы (MMV — maize mosaic virus) (*Rhabdoviridae*, *Nucleorhabdovirus*): 198
– куриного горошка (QPMV — quail pea mosaic virus) (*Secoviridae*, *Comovirus*); синоним: вирус карликовой курчавой мозаики бобов: 250
– лисохвоста (FoMV — foxtail mosaic virus) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
– маниока (CsCMV — cassava common mosaic virus) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
– морозника (HeMV — *Helleborus* mosaic virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262
– нандины (NaMV — *Nandina* mosaic virus) — см. мозаики азиатского подорожника: 258
– нарцисса (NMV — narcissus mosaic virus) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
– огурцов (CMV — cucumis mosaic cucumovirus) (*Bromoviridae*, *Cucumovirus*): 351
– окры (OkMV — okra mosaic virus) (*Tymoviridae*, *Tymovirus*): 269
– орхидеи Цимбидиум (CymMV — *Cymbidium* mosaic virus) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
– папайи (PapMV — papaya mosaic virus) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
– персика (PcMV — peach mosaic virus) (*Betaflexiviridae*, *Trichovirus*): 263, 266
– прожилок красного клевера (RCVMV — red clover vein mosaic virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 263, 264
– просвирника (MalMV — malva mosaic virus) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
– пуансеттии (PnMV — *Poinsettia* mosaic virus) (*Tymoviridae*, *Maculavirus*): 268
– ревеня (RhuMV — rhubarb mosaic virus) — см. мозаики резухи: 250
– редиса (RaMV — radish mosaic virus) (*Secoviridae*, *Comovirus*): 250
– резухи (ArMV — *Arabis* mosaic virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*); синонимы: вирусы кольцевой и линейной узорчатости ясеня, жёлтой сетчатости форсайтии, жёлтой карликовости малины, мозаики ревеня: 250, 253
– северных злаков (NCMV — Northern cereal mosaic virus) (*Rhabdoviridae*, *Cytorhabdovirus*): 197
– сои (GMV — *Glycine* mosaic virus) (*Secoviridae*, *Comovirus*): 250
– тополя (PopMV — poplar mosaic virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 263
– тыквенных (SqMV — squash mosaic virus) (*Secoviridae*, *Comovirus*); синонимы: вирусы кольцевой мозаики тыквы, мозаики дыни, мозаики тыквы: 250
– тыквы (PuMV — pumpkin mosaic virus) — см. мозаики тыквенных: 250
– хмеля (HpMV — hop mosaic virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262
– чайота (ChMV — chayote mosaic virus) (*Tymoviridae*, *Tymovirus*): 268
Мокола (MokV — Mokola virus) (*Rhabdoviridae*, *Lyssavirus*): 198
Мононгахела (MNNV — Monongahela virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 281
Мопейа (MOPV — Mopeia virus) (*Arenaviridae*, *Arenavirus*): 271, 272, 793
Моравия (MRAV — Moravia virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 281
морбилливирус китообразных (CeMV — cetacean morbillivirus) (*Paramyxoviridae*, *Morbillivirus*): 192, 1031, 1037
Мориче (MORV — Moriche virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286, 793
моркови S (CarVS — carrot virus S) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262
морских львов Сан-Мигеля (SMSV — San Miguel sea lion virus) — см. везикулярной экзантемы свиней: 303, 1031
морской бирнавирус:
– AY-98 (MABV-AY-98 — marine birnavirus AY-98) (*Birnaviridae*, *Aquabirnavirus*): 277
– H-1 (MABV-H-1 — marine birnavirus H-1) (*Birnaviridae*, *Aquabirnavirus*): 277
морщинистой мозаики бобов (BRMV — bean rugose mosaic virus) (*Secoviridae*, *Comovirus*): 250
морщинистости клубники (SCV — strawberry crinkle virus) (*Rhabdoviridae*, *Cytorhabdovirus*): 197
мосавирус (MOSAV — mosavirus) (*Picornaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 240
Моссо-дас-Педрос (MDPV — Mosso das Pedras virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*): 338

мотыльков (GMV — gypsy moth virus) (*Nodaviridae*, *Alphanodavirus*): 305, 307
Мпоко (MPOV — M'poko virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 288
Муджу (MUJV — Muju virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280
Мукамбо (MUCV — Mucambo virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*): 338, 711, 712
Мулешо (MULV — Muleshoe virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280, 796
Мунгуба (MUNV — Munguba virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 289
Мурутуку (MURV — Murutucu virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285
мышей Эльберфельд (MEV — нем. Maus Elberfeld Virus) — см. энцефаломиокардита 1: 233
Мэйн-Дрейн (MDV — Main Drain virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285
Мэхогани-Хэммок (MHV — Mahogany Hammock virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285
мяты 2 (MV2 — mint virus 2) (*Betaflexiviridae*, *Vitivirus*): 263, 264
мяты X (MVX — mint virus X) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
Накивого (NAKV — Nakiwogo virus): 344
Нам-Динх (NDiV — Nam Dinh virus) (*Roniviridae*, *Okavirus*): 218, 219
Наранжал (NJLV — Naranjal virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 342
Нараньял (NRNV — Naranjal virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 283
натуральной оспы (VARV — variola virus) (*Poxviridae*, *Orthopoxvirus*): 29, 31, 32, 38, 180, 665–669, 671, 822, 865
Нгари (NRIV — Ngari virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284
Ндуму (NDUV — Ndumu virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*): 339
неаполитнской москитной лихорадки (НМЛ) (SFNV — sandfly fever Naples virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 290, 754–756
Неаполь — см. неаполитнской москитной лихорадки: 290, 754–756
недоразвитости насекомых (ACSV — amyelosis chronic stunt virus) (*Caliciviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 303, 304
некроза:
– ежевикообразной малины (BRNV — black raspberry necrosis virus) (*Secoviridae*, неидентифицирован до уровня рода): 251
– какао (CaNV — cacao necrosis virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*); синоним: вирус вздутия побегов какао: 250, 253
– почек:
–– арахиса (GBNV — groundnut bud necrosis virus) (*Bunyaviridae*, *Tospovirus*): 279, 292
–– арахиса (PeaBNV — peanut bud necrosis virus) — см. кольцевой пятнистости арахиса: 292
–– арбуза (WBNV — watermelon bud necrosis virus) (*Bunyaviridae*, *Tospovirus*): 292
– прожилок:
–– дыни-канталупы (MuVNV — muskmelon vein necrosis virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262
–– колеуса (CVNV — coleus vein necrosis virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262
–– морозника (HNNV — helleborus net necrosis virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262
–– сои (SVNAV — soybean vein necrosis-associated virus) (*Bunyaviridae*, *Tospovirus*): 292
– селезёнки уток (DSNV — duck spleen necrosis virus) (*Retroviridae*, *Gammaretrovirus*): 235
– стеблей хризантем (CSNV — chrysanthemum stem necrosis virus) (*Bunyaviridae*, *Tospovirus*): 279
некротической мозаики:
– бамбарского земляного ореха (VNMV — voandzeia necrotic mosaic virus) (*Tymoviridae*, *Tymovirus*); синоним: вирус мозаики колючеплодника: 269
– бобов (BNMV — bean necrotic mosaic virus) (*Bunyaviridae*, *Tospovirus*): 279
некротической округлой пятнистости томатов (TNRV — tomato necrotic ringspot virus) (*Bunyaviridae*, *Tospovirus*): 292
некротической пятнистости бальзамина (INSV — impatiens necrotic spot virus) (*Bunyaviridae*, *Tospovirus*): 292
некротической ржавой пятнистости вишни (CNRMV — cherry necrotic rusty mottle virus) (*Betaflexiviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 263
некротической суховершинности моркови (CNDV — carrot necrotic dieback virus) (*Secoviridae*, *Sequivirus*): 251, 254
некротичной низкорослости саговой пальмы (CNSV — cycas necrotic stunt virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*): 250, 253
Непуйо (NEPV — Nepuyo virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285, 741
нерины X (NVX — *Nerine* virus X) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
нефрита птиц:
– 1 (ANV 1 — avian nephritis virus 1) — см. авастровирус 2: 275
– 2 (ANV 2 — avian nephritis virus 2) — см. авастровирус 2: 275
нидовирус тупоголовых гольянов (FHMNV — fathead minnow nidovirus) (*Coronaviridae*, *Bafinivirus*): 212
низкорослой мозаики сорго (SSMV — sorghum stunt mosaic virus) (*Rhabdoviridae*, *Nucleorhabdovirus*): 198
низкорослости:
– вишни (StPV — stocky prune virus) (*Secoviridae*, *Cheravirus*): 251
– риса (RWaV — rice waika virus) — см. сферический вирус тунгро риса: 251

Нике (NIQV — Nique virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 289
Нипах (NiV — Nipah virus) (*Paramyxoviridae*, *Henipavirus*): 192, 359, 360, 366, 368, 807–810, 827, 828, 854, 855, 925
нитевидный вирус чеснока, передающийся галловыми клещами (GarMbFV — garlic mite-borne filamentous virus) (*Alphaflexiviridae*, *Allexivirus*): 258
Новая Зеландия (NZV — New Zealand virus) (*Nodaviridae*, *Alphanodavirus*): 305, 307
нодавирус:
– атлантического палтуса (AHNV — Atlantic halibut nodavirus) (*Nodaviridae*, *Alphanodavirus*): 306
– белокрылого палтуса (TNV — turbot nodavirus) (*Nodaviridae*, *Alphanodavirus*): 306
Нодамура (NoV — Nodamura virus) (*Nodaviridae*, *Alphanodavirus*): 305, 306
Нола (NOLAV — Nola virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 283
норовирус:
– грызунов (MNV — murine norovirus) — см. Норфолк: 303
– крупного рогатого скота (BNV — bovine norovirus) — см. Норфолк: 303
– свиней (SNV — swine norovirus) — см. Норфолк: 303
Нортвей (NORV — Northway virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284, 740
Норфолк (NV — Norwalk virus) (*Caliciviridae*, *Norovirus*); синонимы: норовирус крупного рогатого скота; норовирус грызунов; норовирус свиней, а также группа норфолкподобных вирусов человека — Альфатрон, Гавайи, Лордсдейл, Мехико, Саутгемптон, Сноумаунтин: 303, 361, 523–526
Нтая (NTAV — Ntaya virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 342
Ньюбэри-1 (NBR1V — Newbury-1 virus) (*Caliciviridae*, *Nebovirus*): 303
Нью-Йорк (NYV — New York virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280, 796
Ньяндо (NDOV — Nyando virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287
О'Ньонг-ньонг (ONNV — O'nyong-nyong virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*): 337, 338, 694, 707
обезьян:
– 4 (SV-4 — simian virus 4) — см. энтеровирус обезьян A: 237
– 5 (SV-5 — simian virus 5) — см. парагриппа 5: 193
– 10 (SV-10 — simian virus 10) (*Paramyxoviridae*, *Respirovirus*); синоним: обезьяний агент 10: 193
– 28 (SV-28 — simian virus 28) — см. энтеровирус обезьян A: 237
– 40 (SV-40 — simian virus 40) (*Polyomaviridae*, *Polyomavirus*): 106, 107, 110, 185, 186, 1045, 1047–1049
– 41 (SV-41 — simian virus 41) (*Paramyxoviridae*, *Rubulavirus*): 193
– Мезон-Пфайзера (MPMV — Mason-Pfizer monkey virus) (*Retroviridae*, *Betaretrovirus*): 235
обезьяний агент:
– 4 (SA4 — simian agent 4) — см. энтеровирус обезьян A: 237, 242
– 10 (SA10 — simian agent 10) — см. обезьян 10: 193
– 11 (SA11 — simian agent 11) — см. ротавирус A: 319, 322
обезьяний вирус:
– 2 (SV 2 — simian virus 2) — см. сапеловирус обезьян 1: 239, 242
– 4 (SV 4 — simian virus 4) — см. энтеровирус обезьян A: 237
– 16 (SV 16 — simian virus 16) — см. сапеловирус обезьян 3: 242, 1058
– 18 (SV 18 — simian virus 18) — см. сапеловирус обезьян 3: 242, 1058
– 28 (SV 28 — simian virus 28) — см. энтеровирус обезьян A: 242, 1058
– 42 (SV 42 — simian virus 42) — см. сапеловирус обезьян 3: 242, 1058
– 44 (SV 44 — simian virus 44) — см. сапеловирус обезьян 3: 242, 1058
– 45 (SV 45 — simian virus 45) — см. сапеловирус обезьян 3: 242, 1058
– 49 (SV 49 — simian virus 49) — см. сапеловирус обезьян 2: 242, 1058
обесцвечивания жилок пеларгонии (PVCV — pelargonium vein clearing virus) — см. крапчатой карликовости баклажана: 198
Ободьянг (OBOV — Obodhiang virus) (*Rhabdoviridae*, *Ephemerovirus*): 198
обширной крапчатости подорожника (PlSMoV — *Plantago* severe mottle virus) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
обширной мозаики вигны (CPSMV — cowpea severe mosaic virus) (*Secoviridae*, *Comovirus*); синонимы: арканзасский вирус мозаики вигны, тринидадский вирус мозаики вигны, пуэрториканский вирус мозаики вигны: 250
обыкновенной черёмуховой тли (RhPV — *Rhopalosiphum padi* virus) (*Dicistroviridae*, *Cripavirus*): 225, 227
овец Джагсикте (JSRV — Jaagsiekte sheep virus) (*Retroviridae*, *Betaretrovirus*); синоним: ретровирус овец Джагсикте, вирус аденоматоза овечьих лёгких: 325
ожоговых пятен томата (ToTV — tomato torrado virus) (*Secoviridae*, *Torradovirus*): 222, 251, 254
Озёрное (OZV — Ozernoe virus) — см. Иркут: 198
окаймления жилок петунии (PetVBV — petunia vein banding virus) (*Tymoviridae*, *Tymovirus*): 269
Окельбо (Ockelbo virus) — см. Синдбис: 71, 338, 702–703
Окола (OKOV — Okola virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292

окраски садовых бобов (BBSV — broad bean staining virus) (*Secoviridae*, *Comovirus*): 249
округлого некроза немезии (NeRNV — *Nemesia* ring necrosis virus) (*Tymoviridae*, *Tymovirus*): 269
округлой зелёной пятнистости вишни (CGRMV — cherry green ring mottle virus) (*Betaflexiviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 263, 264
оленьих клещей (DTV — deer tick virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 343
Оливерос (OLVV — Oliveros virus) (*Arenaviridae*, *Arenavirus*): 271, 272, 794
Олифантсвлей (OLIV — Olifantsvlei virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287
Омо (OMOV — Omo virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 282
омской геморрагической лихорадки (OHFV — Omsk hemorrhagic fever virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 343, 766–768
онковирус:
– морских свинок (GPCOV — guinea pig C oncovirus) (*Retroviridae*, *Gammaretrovirus*): 325
– свиней типа С (PCOV — porcine C oncovirus) (*Retroviridae*, *Gammaretrovirus*): 325
опалённых листьев голубики (BlScV — blueberry scorch virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262
опунции X (OpVX — opuntia virus X) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
опухолевый герпесвирус Люке (LTHV — Lucke tumor herpesvirus) — см. герпесвирус лягушек 1: 136
опухолей молочных желез мышей (MMTV — mouse mammary tumor virus) (*Retroviridae*, *Betaretrovirus*): 325
опухоли обезьян Яба (YMTV — Yaba monkey tumor virus) (*Poxviridae*, *Yatapoxvirus*): 180, 181
Оран (ORNV — Oran virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280
орбивирус Юннань (YUOV — Yunnan orbivirus) (*Reoviridae*, *Orbivirus*): 319
Орибока (ORIV — Oriboca virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286, 741, 1046
Ориксимина (ORXV — Oriximina virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 289
Оропуш (OROV — Oropuche virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 288, 754
ортореовирус:
– бабуинов (BRV — baboon orthoreovirus) (*Reoviridae*, *Orthoreovirus*): 316, 866
– залива Нельсона (NBV — Nelson Bay orthoreovirus) (*Reoviridae*, *Orthoreovirus*): 316
– летучих мышей — см. ортореовирус залива Нельсона: 316
– млекопитающих (MRV-1La — mammalian orthoreovirus) (*Reoviridae*, *Orthoreovirus*): 316
– птиц (ARV-1133 — avian orthoreovirus) (*Reoviridae*, *Orthoreovirus*): 316
– рептилий (RRV-Py — reptilian orthoreovirus) (*Reoviridae*, *Orthoreovirus*): 316
Орунго (ORUV — Orungo virus) (*Reoviridae*, *Orbivirus*): 318, 752
Орф (ORFV — Orf virus) (*Poxviridae*, *Parapoxvirus*): 180, 181
орхидеи Фаюс X (PhVX — *Phaius* virus X) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
осота (SonV — Sonchus virus) (*Rhabdoviridae*, *Cytorhabdovirus*): 197
осповакцины (VACV — vaccinia virus) (*Poxviridae*, *Orthopoxvirus*): 105, 109, 110, 119, 180, 181, 426, 433, 434, 669, 868, 998, 1018
оспы:
– верблюдов (CMLV — camelpox virus) (*Poxviridae*, *Orthopoxvirus*): 180
– воробьёв (SRPV — sparrowpox virus) (*Poxviridae*, *Avipoxvirus*): 180, 1070
– ворон (CRPV — crowpox virus) (*Poxviridae*, *Avipoxvirus*): 180, 1070
– голубей (PGPV — pigeonpox virus) (*Poxviridae*, *Avipoxvirus*): 180, 1070
– енотов (RCNV — saccoonpox virus) (*Poxviridae*, *Orthopoxvirus*): 180
– индюков (TKPV — turkeypox virus) (*Poxviridae*, *Avipoxvirus*): 180, 1070
– канареек (CNPV — canarypox virus) (*Poxviridae*, *Avipoxvirus*): 180
– коз (GTPV — goatpox virus) (*Poxviridae*, *Capripoxvirus*): 180, 908–910
– коров (CPXV — cowpox virus) (*Poxviridae*, *Orthopoxvirus*): 180, 668–670
– майн (MYPV — mynahpox virus) (*Poxviridae*, *Avipoxvirus*): 180, 1070
– обезьян Тана (TANV — Tanapox virus) (*Poxviridae*, *Yatapoxvirus*): 180
– обезьян (MPXV — monkeypox virus) (*Poxviridae*, *Orthopoxvirus*): 180, 1062–1064
– овец (SPPV — sheeppox virus) (*Poxviridae*, *Capripoxvirus*): 180, 908–910
– оленей (DPV — deerpox virus) (*Poxviridae*, *Cervidpoxvirus*): 180
– павлинов (PKPV — peacockpox virus) (*Poxviridae*, *Avipoxvirus*): 180, 1070
– перепелок (QUPV — quailpox virus) (*Poxviridae*, *Avipoxvirus*): 180, 1070
– песчанок (GBLV — taterapox virus) (*Poxviridae*, *Orthopoxvirus*): 180
– пингвинов (PEPV — penguinpox virus) (*Poxviridae*, *Avipoxvirus*): 180, 1070
– полёвок (VPXV — volepox virus) (*Poxviridae*, *Orthopoxvirus*): 180
– попугаев (PSPV — psittacinepox virus) (*Poxviridae*, *Avipoxvirus*): 180, 1070
– птиц (FWPV — fowlpox virus) (*Poxviridae*, *Avipoxvirus*): 180–182, 1070

– свиней (SWPV — swinepox virus) (*Poxviridae*, *Suipoxvirus*): 180, 181
– скворцов (SLPV — starlingpox virus) (*Poxviridae*, *Avipoxvirus*): 180, 1070
– скунсов (SKPV — skunkpox virus) (*Poxviridae*, *Orthopoxvirus*): 180
– тюленей (SPXV — sealpox virus) (*Poxviridae*, *Parapoxvirus*): 180
– юнко (JNPV — juncopox virus) (*Poxviridae*, *Avipoxvirus*): 180, 1070
Осса (OSSAV — Ossa virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286, 741
острого паралича пчёл (ABPV — acute bee paralysis virus) (*Dicistroviridae*, *Aparavirus*): 221, 225–227, 1135, 1137
Пакора (PCAV — Pacora virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
Палестина (PLSV — Palestina virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287
Палиам (PALV — Palyam virus) (*Reoviridae*, *Orbivirus*): 318, 321
Пальма (PALMV — Palma virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 289, 780
панкреатита лососей (SPDV — salmon pancreas disease virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*); синоним: сонной болезни форели: 339
папилломавирус:
– аргентинских морских свиней (PsPV — *Phocoena spinipinnis* papillomavirus) (*Papillomaviridae*, *Omikronpapillomavirus*): 169
– европейских лосей (EEPV — European elk papillomavirus) (*Papillomaviridae*, *Deltapapillomavirus*): 168
– зябликов (FcPV — *Fringilla coelebs* papillomavirus) (*Papillomaviridae*, *Etapapillomavirus*): 168, 1070
– кошек (FePV — feline papillomavirus) (*Papillomaviridae*, *Lambdapapillomavirus*): 169
– крупного рогатого скота:
–– 1 (BPV-1 — bovine papillomavirus 1) (*Papillomaviridae*, *Deltapapillomavirus*): 168
–– 3 (BPV-3 — bovine papillomavirus 3) (*Papillomaviridae*, *Xipapillomavirus*): 169
–– 5 (BPV-5 — bovine papillomavirus 5) (*Papillomaviridae*, *Epsilonpapillomavirus*): 168
– лошадей:
–– 1 (EcPV-1 — *Equus caballus* papillomavirus 1) (*Papillomaviridae*, *Zetapapillomavirus*): 168, 924
–– 2 (EcPV-2 — *Equus caballus* papillomavirus 2) (*Papillomaviridae*, *Zetapapillomavirus*): 168, 924
– макак-резусов 1 (RhPV-1 — *Rhesus* monkey papillomavirus 1) (*Papillomaviridae*, *Alphapapillomavirus*): 168
– многососковых мышей (MnPV — *Mastomys natalensis* papillomavirus) (*Papillomaviridae*, *Iotapapillomavirus*): 168
– овец 1 (OvPV-1 — ovine papillomavirus 1) (*Papillomaviridae*, *Deltapapillomavirus*): 168
– оленей (DEPV — deer papillomavirus) (*Papillomaviridae*, *Deltapapillomavirus*): 168
– попугаев-жако (PePV — *Psittacus erithacus timneh* papillomavirus) (*Papillomaviridae*, *Thetapapillomavirus*): 168
– ротоглотки кроликов (ROPV — rabbit oral papillomavirus) (*Papillomaviridae*, *Kappapapillomavirus*): 169
– ротоглотки собак (COPV — canine oral papillomavirus) (*Papillomaviridae*, *Lambdapapillomavirus*): 169, 945, 968
– серых американских кроликов (CRPV — cottontail rabbit papillomavirus) (*Papillomaviridae*, *Kappapapillomavirus*): 169
– хомяков (HaOPV — hamster oral papillomavirus) (*Papillomaviridae*, *Pipapillomavirus*): 169
– человека:
–– 1 (HPV-1 — human papillomavirus 1) (*Papillomaviridae*, *Mupapillomavirus*): 169, 625–630
–– 2 (HPV-2 — human papillomavirus 2) (*Papillomaviridae*, *Alphapapillomavirus*): 168, 625–630
–– 3 (HPV-3 — human papillomavirus 3) — см. папилломавирус человека 10: 168, 625–630
–– 4 (HPV-4 — human papillomavirus 4) (*Papillomaviridae*, *Gammapapillomavirus*): 168, 625–630
–– 5 (HPV-5 — human papillomavirus 5) (*Papillomaviridae*, *Betapapillomavirus*): 168, 625–630
–– 6 (HPV-6 — human papillomavirus 6) (*Papillomaviridae*, *Alphapapillomavirus*): 168, 625–630
–– 7 (HPV-7 — human papillomavirus 7) (*Papillomaviridae*, *Alphapapillomavirus*): 168, 625–630
–– 8 (HPV-8 — human papillomavirus 8) (*Papillomaviridae*, *Betapapillomavirus*): 168, 625–630
–– 9 (HPV-9 — human papillomavirus 9) (*Papillomaviridae*, *Betapapillomavirus*): 168, 625–630
–– 10 (HPV-10 — human papillomavirus 10) (*Papillomaviridae*, *Alphapapillomavirus*); синонимы: папилломавирус человека {3, 78, 94}: 168, 625–630
–– 11 (HPV-11 — human papillomavirus 11) (*Papillomaviridae*, *Alphapapillomavirus*): 168, 625–630
–– 16 (HPV-16 — human papillomavirus 16) (*Papillomaviridae*, *Alphapapillomavirus*): 168, 625–630
–– 18 (HPV-18 — human papillomavirus 18) (*Papillomaviridae*, *Alphapapillomavirus*): 168, 625–630
–– 26 (HPV-26 — human papillomavirus 26) (*Papillomaviridae*, *Alphapapillomavirus*): 168, 625–630
–– 32 (HPV-32 — human papillomavirus 32) (*Papillomaviridae*, *Alphapapillomavirus*): 168, 625–630
–– 34 (HPV-34 — human papillomavirus 34) (*Papillomaviridae*, *Alphapapillomavirus*): 168, 625–630
–– 41 (HPV-41 — human papillomavirus 41) (*Papillomaviridae*, *Nupapillomavirus*): 169, 625–630
–– 48 (HPV-48 — human papillomavirus 48) (*Papillomaviridae*, *Gammapapillomavirus*): 168, 625–630

–– 49 (HPV-49 — human papillomavirus 49) (*Papillomaviridae*, *Betapapillomavirus*): 168, 625–630
–– 50 (HPV-50 — human papillomavirus 50) (*Papillomaviridae*, *Gammapapillomavirus*): 168, 625–630
–– 53 (HPV-53 — human papillomavirus 53) (*Papillomaviridae*, *Alphapapillomavirus*): 168, 625–630
–– 54 (HPV-54 — human papillomavirus 54) (*Papillomaviridae*, *Alphapapillomavirus*): 168, 625–630
–– 60 (HPV-60 — human papillomavirus 60) (*Papillomaviridae*, *Gammapapillomavirus*): 168, 625–630
–– 61 (HPV-61 — human papillomavirus 61) (*Papillomaviridae*, *Alphapapillomavirus*): 168, 625–630
–– 63 (HPV-63 — human papillomavirus 63) (*Papillomaviridae*, *Mupapillomavirus*): 169, 625–630
–– 71 (HPV-71 — human papillomavirus 71) (*Papillomaviridae*, *Alphapapillomavirus*): 168, 625–630
–– 78 (HPV-78 — human papillomavirus 78) — см. папилломавирус человека 10: 168, 625–630
–– 88 (HPV-88 — human papillomavirus 88) (*Papillomaviridae*, *Gammapapillomavirus*): 168, 625–630
–– 94 (HPV-94 — human papillomavirus 94) — см. папилломавирус человека 10: 168, 625–630
–– can90 (HPV-can90 — human papillomavirus can90) (*Papillomaviridae*, *Alphapapillomavirus*): 168, 625–630
–– can92 (HPV-can92 — human papillomavirus can92) (*Papillomaviridae*, *Betapapillomavirus*): 168, 625–630
–– can96 (HPV-can96 — human papillomavirus can96) (*Papillomaviridae*, *Betapapillomavirus*): 168, 625–630
папулезного стоматита крупного рогатого скота (BPSV — bovine papular stomatitis virus) (*Poxviridae*, *Parapoxvirus*): 180
парагриппа:
– крупного рогатого скота 3 (BPIV-3 — bovine parainfluenza virus 3) (*Paramyxoviridae*, *Respirovirus*); синоним: вирус транспортной лихорадки крупного рогатого скота: 193
– человека:
–– 1 (HPIV-1 — human parainfluenza virus 1) (*Paramyxoviridae*, *Respirovirus*): 193, 577–580
–– 2 (HPIV-2 — human parainfluenza virus 2) (*Paramyxoviridae*, *Rubulavirus*): 193, 577–580
–– 3 (HPIV-3 — human parainfluenza virus 3) (*Paramyxoviridae*, *Respirovirus*): 193, 577–580
–– 4 (HPIV-4 — human parainfluenza virus 4) (*Paramyxoviridae*, *Rubulavirus*): 193, 577–580
– 5 (PIV-5 — parainfluenza virus 5) (*Paramyxoviridae*, *Rubulavirus*); синоним: вирус обезьян 5: 193
паралича сверчков (CrPV — cricket paralysis virus) (*Dicistroviridae*, *Cripavirus*): 221, 225, 226
парамиксовирус:
– американских копьеголовых змей (FdlPV — Fer-de-Lance paramyxovirus) (*Paramyxoviridae*, *Metapneumovirus*): 192
– атлантического лосося (AsaPV — Atlantic salmon paramyxovirus) (*Paramyxoviridae*, *Metapneumovirus*): 192
– Нарива (NarPV — Nariva paramyxovirus) (*Paramyxoviridae*, *Metapneumovirus*): 192
– птиц:
–– 1 (APMV-1 — avian paramyxovirus 1) (*Paramyxoviridae*, *Avulavirus*); синоним: болезни Ньюкасла: 110, 111, 192, 1072, 1075, 1087–1091, 1095, 1105
–– 2 (APMV-2 — avian paramyxovirus 2) (*Paramyxoviridae*, *Avulavirus*); синоним: Юкейпа: 192, 1072
–– 3 (APMV-3 — avian paramyxovirus 3) (*Paramyxoviridae*, *Avulavirus*): 192, 1072
–– 4 (APMV-4 — avian paramyxovirus 4) (*Paramyxoviridae*, *Avulavirus*): 192, 1072
–– 5 (APMV-5 — avian paramyxovirus 5) (*Paramyxoviridae*, *Avulavirus*); синоним: Кунитачи: 192, 1072
–– 6 (APMV-6 — avian paramyxovirus 6) (*Paramyxoviridae*, *Avulavirus*): 192, 1072
–– 7 (APMV-7 — avian paramyxovirus 7) (*Paramyxoviridae*, *Avulavirus*): 192, 1072
–– 8 (APMV-8 — avian paramyxovirus 8) (*Paramyxoviridae*, *Avulavirus*): 192, 1072
–– 9 (APMV-9 — avian paramyxovirus 9) (*Paramyxoviridae*, *Avulavirus*): 192, 1072
– Салем (SalPV — Salem paramyxovirus) (*Paramyxoviridae*, *Metapneumovirus*): 192
– тихоокеанского лосося (PsaPV — Pacific salmon paramyxovirus) (*Paramyxoviridae*, *Metapneumovirus*): 192
– тупай (TupPV — tupaia paramyxovirus) (*Paramyxoviridae*, *Metapneumovirus*): 192
– Фер-де-Ланс (FdlPV — Fer-de-Lance paramyxovirus) — см. парамиксовирус американских копьеголовых змей: 192
Парамушир (Авалон) (PRMV — Paramushir) (AVAV — Avalon virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 75, 282, 294
Парана (PARV — Parana virus) (*Arenaviridae*, *Arenavirus*): 271, 272, 794
парапоксвирус новозеландских красных оленей (PVNZ — parapoxvirus of red deer in New Zealand) (*Poxviridae*, *Parapoxvirus*): 180
парвовирус:
– берберийских уток (BDPV — Barbary duck parvovirus) (*Parvoviridae*, *Dependovirus*): 173, 1071
– волков (lupus parvovirus) — см. парвовирус собак: 172
– гусей (GPV — goose parvovirus) (*Parvoviridae*, *Dependovirus*): 173, 1071

– крупного рогатого скота (BPV — bovine parvovirus) (*Parvoviridae*, *Bocavirus*): 173, 176
– крыс (RTPV — rat parvovirus) (*Parvoviridae*, *Parvovirus*); синоним: RT: 172
– кур (ChPV — chicken parvovirus) (*Parvoviridae*, *Parvovirus*): 172, 1071
– лисиц (vulpes parvovirus) — см. парвовирус собак: 172
– макак-резус (RmPV — rhesus macaque parvovirus) (*Parvoviridae*, *Erythrovirus*): 172, 1046
– медведей (Ursus parvovirus) (*Parvoviridae*, *Parvovirus*): 172
– мелкий собак (CnMV — canine minute virus) (*Parvoviridae*, *Bocavirus*): 173
– мышей:
–– 1 (MPV-1 — mouse parvovirus 1) (*Parvoviridae*, *Parvovirus*): 172
–– 2 (MPV-2 — mouse parvovirus 2) (*Parvoviridae*, *Parvovirus*): 172
– норок (MEV — mink enteritis parvovirus) (*Parvoviridae*, *Parvovirus*): 172, 953, 975
– обезьян (SPV — simian parvovirus) (*Parvoviridae*, *Erythrovirus*): 172, 1045–1047
– панлейкопении кошек (FPV — feline panleucopenia virus) (*Parvoviridae*, *Parvovirus*): 172, 175, 953, 968, 975–979
– свиней (PPV — porcine parvovirus) (*Parvoviridae*, *Parvovirus*): 172, 827
– свинохвостых макак (PmPV — pig-tailed macaque parvovirus) (*Parvoviridae*, *Erythrovirus*): 172, 1046
– собак (CPV — canine parvovirus) (*Parvoviridae*, *Parvovirus*); синонимы: парвовирус волков, парвовирус лисиц: 172, 175, 178, 945, 951, 953–957, 968, 975, 977
– хомяков (HaPV — hamster virus) (*Parvoviridae*, *Parvovirus*): 172
– человека B19 (B19V — human parvovirus B19) (*Parvoviridae*, *Erythrovirus*): 114, 172, 361, 596, 597, 655–665, 1046
Париакото (PaV — Pariacoto virus) (*Nodaviridae*, *Alphanodavirus*): 305, 307
париса многолетнего X (PPVX — *Paris polyphylla* virus X) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
парэховирус человека (HPeV — human parechovirus) (*Picornaviridae*, *Parechovirus*); серотипы: HPeV {1..16}: 221, 238, 242, 243, 245, 514, 515
пасивирус свиней (SPaV — swine pasivirus) (*Picornaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 241, 245
пастернака 3 (ParV-3 — parsnip virus 3) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
Патоис (PATV — Patois virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287
Патум-Тани (PTHV — Pathum Thani virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 281
Пахайоки (PAHV — Pahayokee virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287
пенящий вирус:
– африканских зелёных мартышек (SFV-agm — African green monkey simian foamy virus) (*Retroviridae*, *Spumavirus*); синоним: спумавирус африканских зелёных мартышек: 325
– кошек (FFV — feline foamy virus) (*Retroviridae*, *Spumavirus*); синоним: спумавирус кошек: 325
– крупного рогатого скота (BFV — bovine foamy virus) (*Retroviridae*, *Spumavirus*); синоним: спумавирус крупного рогатого скота: 325
– лошадей (EFV — equine foamy virus) (*Retroviridae*, *Spumavirus*); синоним: спумавирус лошадей: 325
– макак (SFV-mac — macaque simian foamy virus) (*Retroviridae*, *Spumavirus*); синоним: спумавирус макак: 325
– обезьян (SFV — simian foamy virus) (*Retroviridae*, *Spumavirus*); синоним: спумавирус обезьян: 325
– человека (HFV — human foamy virus) (*Retroviridae*, *Spumavirus*); синоним: спумавирус человека: 325
Пергамино (PRGV — Pergamino virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280
Перуанской чумы лошадей (PHSV — Peruvian horse sickness virus) (*Reoviridae*, *Orbivirus*): 318
пикобирнавирус:
– гигантского муравьеда (GAPBV — giant anteater picobirnavirus) (*Picobirnaviridae*, *Picobirnavirus*): 314
– жеребят (FoaPBV — foal picobirnavirus) (*Picobirnaviridae*, *Picobirnavirus*): 314
– змей (SnPBV — snake picobirnavirus) (*Picobirnaviridae*, *Picobirnavirus*): 314
– кроликов (RbPBV — rabbit picobirnavirus) (*Picobirnaviridae*, *Picobirnavirus*): 314
– крупного рогатого скота (BPBV — bovine picobirnavirus) (*Picobirnaviridae*, *Picobirnavirus*): 314
– крыс (RtPBV — rat picobirnavirus) (*Picobirnaviridae*, *Picobirnavirus*): 314
– кур (ChPBV — chicken picobirnavirus) (*Picobirnaviridae*, *Picobirnavirus*): 314
– морских свинок (GPPBV — guinea pig picobirnavirus) (*Picobirnaviridae*, *Picobirnavirus*): 314
– свиней (RbPBV — porcine picobirnavirus) (*Picobirnaviridae*, *Picobirnavirus*): 314
– собак (DPBV — dog picobirnavirus) (*Picobirnaviridae*, *Picobirnavirus*): 314
– хомяков (HamPBV — hamster picobirnavirus) (*Picobirnaviridae*, *Picobirnavirus*): 314
– человека (HPBV — human picobirnavirus) (*Picobirnaviridae*, *Picobirnavirus*): 314
пикорнавирус:
– азиатского подковоноса (RafPV — *Rhinolophus affinis* picornavirus) (*Picornaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 240
– Йа-йо (IaioPV — Ia io picornavirus) (*Picornaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 240
– карпа (CarPV — carp picornavirus) (*Picornaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 240

– кошек (FePV — feline picornavirus) (*Picornaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 240, 245
– летучих мышей (BPV — bat picornavirus) (*Picornaviridae*, *Sapelovirus*); серотипы: BPV-{1..3}: 238
– обыкновенного длиннокрыла (MschPV — *Miniopterus schreibersii* picornavirus) (*Picornaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 240
– овец (ShPV — sheep picornavirus) (*Picornaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 241, 245
– сизого голубя (PiPV — pigeon picornavirus) (*Picornaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 240, 245
– синежаберного солнечника (BGPV — bluegill picornavirus) (*Picornaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 239
– собак (CaPV — canine picornavirus) (*Picornaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 240, 245
– угря (EPV — eel picornavirus) (*Picornaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 240
– уток TW90A (DPiVTW90A — duck picornavirus TW90A) — см. сапеловирус птиц: 238, 242
– черепах (TPV — tortoise picornavirus) (*Picornaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 241
пикорнаподобный вирус:
– баррамунди (BaPV — barramundi picorna-like virus) (*Picornaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 239
– белокорого палтуса (TuPV — turbot picorna-like virus) (*Picornaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 241
– гладкокрылой волнянки (PePV — *Perina nuda* picorna-like virus) — см. гладкокрылой волнянки: 228
– капустных тлей (BbPlV — *Brevicoryne brassycae* picorna-like virus) — см. капустных тлей 1: 228
– корюшки (SmPV — smelt picorna-like virus) (*Picornaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 241
– морских окуней (SBPV — sea-bass picorna-like virus) (*Picornaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 241
– чайной пяденицы (EoPV — *Ectropis obliqua* picorna-like virus) — см. чайной пяденицы: 228
Пиксуна (PIXV — Pixuna virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*): 338
Пири (PIRYV — Piry virus) (*Rhabdoviridae*, *Vesiculovirus*): 198, 757
Пиритал (PIRV — Pirital virus) (*Arenaviridae*, *Arenavirus*): 271, 272, 794, 795
Питон (PEAV — Peaton virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 288
Пичинде (PICV — Pichinde virus) (*Arenaviridae*, *Arenavirus*): 271, 272, 794
Плаяс (PLAV — Playas virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284
пневмовирус птиц (AvPV — avian pneumovirus) — см. метапневмовирус птиц: 192
пневмонии мышей (MPV — murine pneumonia virus) (*Paramyxoviridae*, *Pneumovirus*): 192, 1003–1005
пневмотропный вирус мышей (MPtV — murine pneumotropic virus) (*Polyomaviridae*, *Polyomavirus*); синоним: полиомавирус Килхама: 185
Пномпень (PPBV — Phnom Penh bat virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 344
Повассан (POWV — Powassan virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 343, 770, 771, 1044
повышения уровня лактатдегидрогеназы мышей (LDV — lactate dehydrogenase-elevating virus) (*Arteriviridae*, *Arterivirus*): 208–210
Погоста (Pogosta virus) — см. Синдбис: 71, 702–703
подлинной мозаики садовых бобов (BBTMV — broad bean true mosaic virus) (*Secoviridae*, *Comovirus*): 249
пожелтения дыни (MYaV — melon yellowing-associated virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262
пожухлости винограда (GrDV — grape decline virus) и вырождения винограда (GrvDV — grapevine degeneration virus) — см. розетирования и мозаики персика: 251
покраснения тела белокрылого палтуса (TRBIV — turbot reddish body iridovirus) (*Iridoviridae*, *Megalocytivirus*): 164
поксвирус:
– белок (SQPV — squirrel poxvirus), Йока (YOKAV — Yoka virus) (*Poxviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 181
– дельфинов (DOLPV — dolphin poxvirus) (*Poxviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 181
– калифорнийских тюленей (CHSPV — California harbor seal poxvirus) (*Poxviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 180
– красных кенгуру (RKPV — red kangaroo poxvirus) (*Poxviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 181
– нильских крокодилов (CRV — Nile crocodile poxvirus) (*Poxviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 180
– серых кенгуру (GKPV — grey kangaroo poxvirus) (*Poxviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 181
– центральноафриканских кайманов (SPCAPV — spectacled caiman poxvirus) (*Poxviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 181
полиовирус (PV — poliovirus) — см. энтеровирус человека C; серотипы: PV-{1..3}: 99, 100, 104, 107–109, 112, 114, 243, 361, 365, 434, 442, 501–506, 1036
полиомавирус:
– BK (BKPyV — BK polyomavirus) (*Polyomaviridae*, *Polyomavirus*): 185, 653, 654
– JC (JCPyV — JC polyomavirus) (*Polyomaviridae*, *Polyomavirus*): 185, 186, 653, 654
– африканских зелёных мартышек (AGMPyV — African green monkey polyomavirus) (*Polyomaviridae*, *Polyomavirus*): 185

– бабуинов 2 (BPyV-2 — baboon polyomavirus 2) (*Polyomaviridae*, *Polyomavirus*): 185
– болезни молодняка волнистых попугайчиков (BFDPyV — budgerigar fledgling disease polyomavirus) (*Polyomaviridae*, *Polyomavirus*): 185
– Килхама (KPyV — Kilham polyomavirus) — см. пневмотропный вирус мышей: 185, 653, 654
– крупного рогатого скота (BPyV — bovine polyomavirus) (*Polyomaviridae*, *Polyomavirus*): 185
– мышей (MPyV — murine polyomavirus) (*Polyomaviridae*, *Polyomavirus*): 185
– хомяков (HaPyV — hamster polyomavirus) (*Polyomaviridae*, *Polyomavirus*): 185
– человека (HPyV — human polyomavirus) (*Polyomaviridae*, *Polyomavirus*): 185, 186, 653, 654
полосатой мозаики сахарного тростника (SCSMaV — sugarcane striate mosaic-associated virus) (*Betaflexiviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 263, 264
полосатости гороха (PeSV — pea streak virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 263, 264
полосчатой мозаики кукурузы (MRFV — maize rayado fino virus) (*Tymoviridae*, *Marafivirus*): 256, 268, 270
Понгола (PGAV — Pongola virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284
Понтеве (PTVV — Ponteve virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 290
поражающий жабры креветок (GAV — gill-associated virus) (*Roniviridae*, *Okavirus*); синонимы: вирусы австралийских креветок, лимфоидных органов креветок, синдрома массовой гибели молодых креветок, желтоголовости креветок: 206, 218, 219
потёртости листьев вишни (CRLV — cherry rasp leaf virus) (*Secoviridae*, *Cheravirus*): 222, 251, 254
Потискум (POTKV — Potiskum virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 343
Потоси (POTV — Potosi virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284
Прекариус-Пойнт (PPV — Precarious Point virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 76, 290
Претория (PREV — Pretoria virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 282
прожилочной полосатости плюща (IVBV — ivy vein banding virus) (*Rhabdoviridae*, *Cytorhabdovirus*): 197
Проспект-Хилл (PHV — Prospect Hill virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280, 796
простого герпеса:
– 1-го типа (ВПГ-1) (HSV-1 — herpes simplex virus type 1) — см. герпесвирус человека 1: 101, 133, 134, 138, 140, 141, 375, 377, 379, 388, 390, 396, 400, 497, 600, 603–608, 610, 615, 624, 627, 927, 1052
– 2-го типа (ВПГ-2) (HSV-2 — herpes simplex virus type 2) — см. герпесвирус человека 2: 138, 140, 141, 377, 379, 388, 390, 396, 400, 497, 600, 603–608, 610, 615, 624, 627, 927, 1052
псевдобешенства (pseudo-rabies) — см. герпесвирус свиней 1: 133, 134, 139, 140, 827, 848–851
псевдооспы коров (PCPV — pseudocowpox virus) (*Poxviridae*, *Parapoxvirus*): 180
псевдохлорозной пятнистости листьев абрикоса (APsCLSV — apricot pseudo-chlorotic leaf spot virus) (*Betaflexiviridae*, *Trichovirus*): 263
Пунта-Салинас (PSV — Punta Salinas virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 282
Пунта-Торо (PTV — Punta Toro virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 290, 296, 756, 757
Пуумала (PUUV — Puumala virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280, 294, 367, 796–801
Пуффин-Айленд (PIV — Puffin Island virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 282
Пучонг (PUCV — Puchong virus) (*Rhabdoviridae*, *Ephemerovirus*): 198
Пуэбло-Виежо (PVV — Pueblo Viejo virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285
пуэрториканский вирус мозаики вигны (PRCPMV — Puerto Rico cowpea mosaic virus) — см. обширной мозаики вигны: 250
пчёл Кашмир (KBV — Kashmir bee virus) (*Dicistroviridae*, *Aparavirus*): 225–227, 1137
пятнистого:
– окаймления томатов (TZSV — tomato zonate spot virus) (*Bunyaviridae*, *Tospovirus*): 292
– увядания томатов (TSWV — tomato spotted wilt virus) (*Bunyaviridae*, *Tospovirus*): 279, 293
пятнистости:
– винограда (GFkV — grapevine fleck virus) (*Tymoviridae*, *Maculavirus*): 256, 268, 269
– змееголовов (BSNV — blotched snakehead virus) (*Birnaviridae*, *Blosnavirus*): 277, 278
– инжира (FFkaV — fig fleck-associated virus) (*Tymoviridae*, *Maculavirus*): 268
– листьев цитрусовых (CLBV — citrus leaf blotch virus) (*Betaflexiviridae*, *Citrivirus*); синоним: вирус крапчатости тангора межсортового гибрида Dweet: 256, 263
рабдовирус:
– азиатских паралихтов (HIRRV — Hirame rhabdovirus) (*Rhabdoviridae*, *Novirhabdovirus*): 198, 1127
– свинороя (CRV — cynodon rhabdovirus): 198
Равн (RAVNV — Ravn virus) — см. марбургвирус озера Виктория: 202
радиновирус макак-резусов (RRDV — rhesus rhadinovirus) — см. герпесвирус макак 5: 142
радужный вирус:
– *Anticarsia gemmatalis* (AGIV — *Anticarsia gemmatalis* iridescent virus) (*Iridoviridae*, *Iridovirus*): 163
– беспозвоночных:
–– 1 (IIV-1 — invertebrate iridescent virus 1) (*Iridoviridae*, *Iridovirus*); синонимы: радужный вирус долгоножек, радужный вирус хрущиков: 163, 164

–– 2 (IIV-2 — invertebrate iridescent virus 2) (*Iridoviridae*, *Iridovirus*): 163
–– 3 (IIV-3 — invertebrate iridescent virus 3) (*Iridoviridae*, *Chloriridovirus*); синонимы: радужный вирус комаров *Aedes taeniorhynchus*, радужный вирус комаров: 163
–– 6 (IIV-6 — invertebrate iridescent virus 6) (*Iridoviridae*, *Iridovirus*); синоним: радужный вирус огнёвок-травянок: 163
–– 9 (IIV-9 — invertebrate iridescent virus 9) (*Iridoviridae*, *Iridovirus*); синоним: радужный вирус тонкопрядов: 163
–– 16 (IIV-16 — invertebrate iridescent virus 16) (*Iridoviridae*, *Iridovirus*); синоним: радужный вирус хрущей: 163
–– 21 (IIV-21 — invertebrate iridescent virus 21) (*Iridoviridae*, *Iridovirus*); синоним: радужный вирус люцерновых совок: 163
–– 22 (IIV-22 — invertebrate iridescent virus 22) (*Iridoviridae*, *Iridovirus*); синоним: радужный вирус мошек: 163
–– 23 (IIV-23 — invertebrate iridescent virus 23) (*Iridoviridae*, *Iridovirus*); синоним: радужный вирус жуков-скарабеидов: 163
–– 24 (IIV-24 — invertebrate iridescent virus 24) (*Iridoviridae*, *Iridovirus*); синоним: радужный вирус пчёл: 163
–– 29 (IIV-29 — invertebrate iridescent virus 29) (*Iridoviridae*, *Iridovirus*); синоним: радужный вирус большого мучного хрущака: 163
–– 30 (IIV-30 — invertebrate iridescent virus 30) (*Iridoviridae*, *Iridovirus*); синоним: радужный вирус хлопковых совок: 163
–– 31 (IIV-31 — invertebrate iridescent virus 31) (*Iridoviridae*, *Iridovirus*); синоним: радужный вирус изопод: 163
– большого мучного хрущака (*Tenebrio molitor* iridescent virus) — см. радужный вирус беспозвоночных 29: 163
– долгоножек (TIV — *Tipula* iridescent virus) — см. радужный вирус беспозвоночных 1: 163
– жуков-скарабеидов (*Heteronychus* arator iridescent virus) — см. радужный вирус беспозвоночных 23: 163
– изопод (*Isopod* iridescent virus) — см. радужный вирус беспозвоночных 31: 163
– комаров (MoIV — mosquito iridescent virus) — см. радужный вирус беспозвоночных 3: 163
– комаров *Aedes taeniorhynchus* (AtIV — *Aedes taeniorhynchus* iridescent virus) — см. радужный вирус беспозвоночных 3: 163
– люцерновых совок (*Heliothis* armigera iridescent virus) — см. радужный вирус беспозвоночных 21: 163
– мошек (*Simulium* sp. iridescent virus) — см. радужный вирус беспозвоночных 22: 163
– огнёвок-травянок (*Chilo* iridescent virus) — см. радужный вирус беспозвоночных 6: 163
– пчёл (*Apis* iridescent virus) — см. радужный вирус беспозвоночных 24: 163
– тонкопрядов (*Wiseana* iridescent virus) — см. радужный вирус беспозвоночных 9: 163
– хлопковых совок (*Helicoverpa zea* iridescent virus) — см. радужный вирус беспозвоночных 30: 163
– хрущей (*Costelytra* zealandica iridescent virus) — см. радужный вирус беспозвоночных 16: 163
– хрущиков (*Sericesthis* iridescent virus) — см. радужный вирус беспозвоночных 1: 163
Раздан (RAZV — Razdan virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 289
ранавирус Сенти-Купер (SCRV — Santee-Cooper ranavirus) (*Iridoviridae*, *Ranavirus*); синоним: вирус большеротого окуня: 164
раневой опухоли (WTV — wound tumor virus) (*Reoviridae*, *Phytoreovirus*): 319
Резистенция (RTAV — Resistencia virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
Река Лена (LNAV — Lena River virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280, 796
реки Санта-Круз (SCRV — St. Croix River virus) (*Reoviridae*, *Orbivirus*): 318
реки Аделаида (ARV — Adelaide River virus) (*Rhabdoviridae*, *Ephemerovirus*): 198
реовирус:
– американского белого амура (AGCRV — American grass carp reovirus) — см. аквареовирус G: 316
– жгутиконосца *Micromonas pusilla* (MpRV — *Micromonas pusilla* reovirus) (*Reoviridae*, *Mimoreovirus*): 319
– золотистого синца (GSRV — golden shiner reovirus) — см. аквареовирус C: 316
– канального сомика (CCRV — channel catfish reovirus) — см. аквареовирус D: 316
– кеты CS (CSRV — chum salmon reovirus CS) — см. аквареовирус A: 316
– кеты PSR (PSRV — chum salmon reovirus PSR) — см. аквареовирус F: 316
– китайского мохнаторукого краба (ESRV — *Eriocheir sinensis* reovirus) (*Reoviridae*, *Cardoreovirus*): 319
– комаров *Aedes pseudoscutellaris* (APRV — *Aedes pseudoscutellaris* reovirus) (*Reoviridae*, *Dinovernavirus*): 317
– коричневой дельфациды (NLRV — *Nilaparvata lugens* reovirus) (*Reoviridae*, *Fijivirus*): 316
– палтуса (TurRV — turbot reovirus) — см. аквареовирус E: 316
– чавычи (GRCV — chinook salmon reovirus) — см. аквареовирус B: 316
репродуктивно-респираторного синдрома свиней (PRRSV — porcine reproductive and respiratory syn-

drome virus) (*Arteriviridae*, *Arterivirus*): 208–210, 827, 838–841
респираторно-синцитиальный вирус:
– крупного рогатого скота (BRSV — bovine respiratory syncytial virus) (*Paramyxoviridae*, *Pneumovirus*): 192, 864, 873–875
– человека (РСВ) (HRSV — human respiratory syncytial virus) (*Paramyxoviridae*, *Pneumovirus*): 189, 192, 194, 360, 385, 531, 580–584
респираторный вирус свиней (PRCV — porcine respiratory coronavirus) — см. альфакоронавирус 1: 211, 215
Рестан (RESV — Restan virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285, 741
Рестон (RESTV — Reston virus) (*Filoviridae*, *Ebolavirus*): 202, 204, 805, 1046
ретикулоэндотелиоза (REV — reticuloendotheliosis virus) (*Retroviridae*, *Gammaretrovirus*): 325
ретровирус:
– беличьих обезьян (SMRV — squirrel monkey retrovirus) (*Retroviridae*, *Betaretrovirus*); синоним: вирус беличьих обезьян: 325: 325
– гадюки (VRV — viper retrovirus) (*Retroviridae*, *Gammaretrovirus*): 325
– маисового полоза (CSRV — corn snake retrovirus) (*Retroviridae*, *Epsilonretrovirus*): 325
– обезьян (SRV — simian retrovirus) (*Retroviridae*, *Betaretrovirus*): 325
– овец Джагсикте — см. овец Джагсикте: 325
ринита:
– А:
–– лошадей 1 (ERAV-1 — equine rhinitis A virus 1) (*Picornaviridae*, *Aphtovirus*); синоним: риновирус 1 лошадей: 233, 242
–– крупного рогатого скота:
––– 1 (BRAV-1 — bovine rhinitis A virus 1) (*Picornaviridae*, *Aphtovirus*); синоним: риновирус 1 крупного рогатого скота: 233, 242
––– 2 (BRAV-2 — bovine rhinitis A virus 2) (*Picornaviridae*, *Aphtovirus*); синоним: риновирус 3 крупного рогатого скота: 233, 242
– В:
–– лошадей:
––– 1 (ERBV-1 — equine rhinitis B virus 1) (*Picornaviridae*, *Erbovirus*); синоним: риновирус лошадей 2: 237, 242
––– 2 (ERBV-2 — equine rhinitis B virus 2) (*Picornaviridae*, *Erbovirus*); синоним: риновирус лошадей 3 (ERV3 — equine rhinovirus 3): 237, 242
––– 3 (ERBV-3 — equine rhinitis B virus 3) (*Picornaviridae*, *Erbovirus*): 237
–– крупного рогатого скота 1 (BRBV-1 — bovine rhinitis B virus 1) (*Picornaviridae*, *Aphtovirus*); синоним: риновирус 2 крупного рогатого скота: 233
– человека 87 (HRV-87 — human rhinovirus 87) — см. энтеровирус человека D68: 236, 242
риновирус:
– крупного рогатого скота:
–– 1 (BRV-1 — bovine rhinovirus 1) — см. ринита А крупного рогатого скота 1: 233, 242
–– 2 (BRV-2 — bovine rhinovirus 2) — см. ринита В крупного рогатого скота 1: 233, 242
–– 3 (BRV-3 — bovine rhinovirus 3) — см. ринита А крупного рогатого скота 2: 233, 242
– лошадей:
–– 1 (ERV-1 — equine rhinovirus 1) — см. ринита А лошадей 1: 233, 242
–– 2 (ERV-2 — equine rhinovirus 2) — см. ринита В лошадей 1: 233, 242
–– 3 (ERV-3 — equine rhinovirus 3) — см. ринита В лошадей 2: 233, 242
– человека:
–– 1 (HRV-1 — human rhinovirus 1) — см. риновирус человека А1: 242, 586–588
–– 2 (HRV-2 — human rhinovirus 2) — см. риновирус человека А2: 242, 586–588
–– 3 (HRV-3 — human rhinovirus 3) — см. риновирус человека В3: 242, 586–588
–– 4 (HRV-4 — human rhinovirus 4) — см. риновирус человека В4: 242, 586–588
–– 5 (HRV-5 — human rhinovirus 5) — см. риновирус человека В5: 242, 586–588
–– 6 (HRV-6 — human rhinovirus 6) — см. риновирус человека В6: 242, 586–588
–– 7 (HRV-7 — human rhinovirus 7) — см. риновирус человека А7: 242, 586–588
–– 8 (HRV-8 — human rhinovirus 8) — см. риновирус человека А8: 242, 586–588
–– 9 (HRV-9 — human rhinovirus 9) — см. риновирус человека А9: 242, 586–588
–– 10 (HRV-10 — human rhinovirus 10) — см. риновирус человека А10: 242, 586–588
–– 11 (HRV-11 — human rhinovirus 11) — см. риновирус человека А11: 242, 586–588
–– 12 (HRV-12 — human rhinovirus 12) — см. риновирус человека А12: 242, 586–588
–– 13 (HRV-13 — human rhinovirus 13) — см. риновирус человека А13: 242, 586–588
–– 14 (HRV-14 — human rhinovirus 14) — см. риновирус человека В14: 242, 586–588
–– 15 (HRV-15 — human rhinovirus 15) — см. риновирус человека А15: 242, 586–588
–– 16 (HRV-16 — human rhinovirus 16) — см. риновирус человека А16: 242, 586–588
–– 17 (HRV-17 — human rhinovirus 17) — см. риновирус человека В17: 242, 586–588
–– 18 (HRV-18 — human rhinovirus 18) — см. риновирус человека А18: 242, 586–588
–– 19 (HRV-18 — human rhinovirus 18) — см. риновирус человека А18: 242, 586–588

–– 20 (HRV-20 — human rhinovirus 20) — см. риновирус человека A20: 242, 586–588
–– 21 (HRV-21 — human rhinovirus 21) — см. риновирус человека A21: 242, 586–588
–– 22 (HRV-22 — human rhinovirus 22) — см. риновирус человека A22: 242, 586–588
–– 23 (HRV-23 — human rhinovirus 23) — см. риновирус человека A23: 242, 586–588
–– 24 (HRV-24 — human rhinovirus 24) — см. риновирус человека A24: 242, 586–588
–– 25 (HRV-25 — human rhinovirus 25) — см. риновирус человека A25: 242, 586–588
–– 26 (HRV-26 — human rhinovirus 26) — см. риновирус человека B26: 242, 586–588
–– 27 (HRV-27 — human rhinovirus 27) — см. риновирус человека B27: 242, 586–588
–– 28 (HRV-28 — human rhinovirus 28) — см. риновирус человека A28: 242, 586–588
–– 29 (HRV-29 — human rhinovirus 29) — см. риновирус человека A29: 242, 586–588
–– 30 (HRV-30 — human rhinovirus 30) — см. риновирус человека A30: 242, 586–588
–– 31 (HRV-31 — human rhinovirus 31) — см. риновирус человека A31: 242, 586–588
–– 32 (HRV-32 — human rhinovirus 32) — см. риновирус человека A32: 242, 586–588
–– 33 (HRV-33 — human rhinovirus 33) — см. риновирус человека A33: 242, 586–588
–– 34 (HRV-34 — human rhinovirus 34) — см. риновирус человека A34: 242, 586–588
–– 35 (HRV-35 — human rhinovirus 35) — см. риновирус человека B35: 242, 586–588
–– 36 (HRV-36 — human rhinovirus 36) — см. риновирус человека A36: 242, 586–588
–– 37 (HRV-37 — human rhinovirus 37) — см. риновирус человека B37: 242, 586–588
–– 38 (HRV-38 — human rhinovirus 38) — см. риновирус человека A38: 242, 586–588
–– 39 (HRV-39 — human rhinovirus 39) — см. риновирус человека A39: 242, 586–588
–– 40 (HRV-40 — human rhinovirus 40) — см. риновирус человека A40: 242, 586–588
–– 41 (HRV-41 — human rhinovirus 41) — см. риновирус человека A41: 242, 586–588
–– 42 (HRV-42 — human rhinovirus 42) — см. риновирус человека B42: 242, 586–588
–– 43 (HRV-43 — human rhinovirus 43) — см. риновирус человека A43: 242, 586–588
–– 44 (HRV-44 — human rhinovirus 44) — см. риновирус человека A44: 242, 586–588
–– 45 (HRV-45 — human rhinovirus 45) — см. риновирус человека A45: 242, 586–588
–– 46 (HRV-46 — human rhinovirus 46) — см. риновирус человека A46: 242, 586–588
–– 47 (HRV-47 — human rhinovirus 47) — см. риновирус человека A47: 242, 586–588
–– 48 (HRV-48 — human rhinovirus 48) — см. риновирус человека B48: 242, 586–588
–– 49 (HRV-49 — human rhinovirus 49) — см. риновирус человека A49: 242, 586–588
–– 50 (HRV-50 — human rhinovirus 50) — см. риновирус человека A50: 242, 586–588
–– 51 (HRV-51 — human rhinovirus 51) — см. риновирус человека A51: 242, 586–588
–– 52 (HRV-52 — human rhinovirus 52) — см. риновирус человека B52: 242, 586–588
–– 53 (HRV-53 — human rhinovirus 53) — см. риновирус человека A53: 242, 586–588
–– 54 (HRV-54 — human rhinovirus 54) — см. риновирус человека A54: 242, 586–588
–– 55 (HRV-55 — human rhinovirus 55) — см. риновирус человека A55: 242, 586–588
–– 56 (HRV-56 — human rhinovirus 56) — см. риновирус человека A56: 242, 586–588
–– 57 (HRV-57 — human rhinovirus 57) — см. риновирус человека A57: 242, 586–588
–– 58 (HRV-58 — human rhinovirus 58) — см. риновирус человека A58: 242, 586–588
–– 59 (HRV-59 — human rhinovirus 59) — см. риновирус человека A59: 242, 586–588
–– 60 (HRV-60 — human rhinovirus 60) — см. риновирус человека A60: 242, 586–588
–– 61 (HRV-61 — human rhinovirus 61) — см. риновирус человека A61: 242, 586–588
–– 62 (HRV-62 — human rhinovirus 62) — см. риновирус человека A62: 242, 586–588
–– 63 (HRV-63 — human rhinovirus 63) — см. риновирус человека A63: 242, 586–588
–– 64 (HRV-64 — human rhinovirus 64) — см. риновирус человека A64: 242, 586–588
–– 65 (HRV-65 — human rhinovirus 65) — см. риновирус человека A65: 242, 586–588
–– 66 (HRV-66 — human rhinovirus 66) — см. риновирус человека A66: 242, 586–588
–– 67 (HRV-67 — human rhinovirus 67) — см. риновирус человека A67: 242, 586–588
–– 68 (HRV-68 — human rhinovirus 68) — см. риновирус человека A68: 242, 586–588
–– 69 (HRV-69 — human rhinovirus 69) — см. риновирус человека B69: 242, 586–588
–– 70 (HRV-70 — human rhinovirus 70) — см. риновирус человека B70: 242, 586–588
–– 71 (HRV-71 — human rhinovirus 71) — см. риновирус человека A71: 242, 586–588
–– 72 (HRV-72 — human rhinovirus 72) — см. риновирус человека B72: 242, 586–588
–– 73 (HRV-73 — human rhinovirus 73) — см. риновирус человека A73: 242, 586–588
–– 74 (HRV-74 — human rhinovirus 74) — см. риновирус человека A74: 242, 586–588
–– 75 (HRV-75 — human rhinovirus 75) — см. риновирус человека A75: 242, 586–588

–– 76 (HRV-76 — human rhinovirus 76) — см. риновирус человека A76: 242, 586–588
–– 77 (HRV-77 — human rhinovirus 77) — см. риновирус человека A77: 242, 586–588
–– 78 (HRV-78 — human rhinovirus 78) — см. риновирус человека A78: 242, 586–588
–– 79 (HRV-79 — human rhinovirus 79) — см. риновирус человека B79: 242, 586–588
–– 80 (HRV-80 — human rhinovirus 80) — см. риновирус человека A80: 242, 586–588
–– 81 (HRV-81 — human rhinovirus 81) — см. риновирус человека A81: 242, 586–588
–– 82 (HRV-82 — human rhinovirus 82) — см. риновирус человека A82: 242, 586–588
–– 83 (HRV-83 — human rhinovirus 83) — см. риновирус человека B83: 242, 586–588
–– 84 (HRV-84 — human rhinovirus 84) — см. риновирус человека B84: 242, 586–588
–– 85 (HRV-85 — human rhinovirus 85) — см. риновирус человека A85: 242, 586–588
–– 86 (HRV-86 — human rhinovirus 86) — см. риновирус человека B86: 242, 586–588
–– 87 (HRV-87 — human rhinovirus 87) — см. риновирус человека D68: 242, 586–588
–– 88 (HRV-88 — human rhinovirus 88) — см. риновирус человека A88: 242, 586–588
–– 89 (HRV-89 — human rhinovirus 89) — см. риновирус человека A89: 242, 586–588
–– 90 (HRV-90 — human rhinovirus 90) — см. риновирус человека A90: 242, 586–588
–– 91 (HRV-91 — human rhinovirus 91) — см. риновирус человека B91: 242, 586–588
–– 92 (HRV-92 — human rhinovirus 92) — см. риновирус человека B92: 242, 586–588
–– 93 (HRV-93 — human rhinovirus 93) — см. риновирус человека B93: 242, 586–588
–– 94 (HRV-94 — human rhinovirus 94) — см. риновирус человека A94: 242, 586–588
–– 95 (HRV-95 — human rhinovirus 95) — см. риновирус человека A95: 242, 586–588
–– 96 (HRV-96 — human rhinovirus 96) — см. риновирус человека A96: 242, 586–588
–– 97 (HRV-97 — human rhinovirus 97) — см. риновирус человека B97: 242, 586–588
–– 98 (HRV-98 — human rhinovirus 98) — см. риновирус человека A98: 242, 586–588
–– 99 (HRV-99 — human rhinovirus 99) — см. риновирус человека B99: 242, 586–588
–– 100 (HRV-100 — human rhinovirus 100) — см. риновирус человека A100: 242, 586–588
–– 101 (HRV-101 — human rhinovirus 101) — см. риновирус человека A101: 242, 586–588
–– 102 (HRV-102 — human rhinovirus 102) — см. риновирус человека A102: 242, 586–588
–– 103 (HRV-103 — human rhinovirus 103) — см. риновирус человека A103: 242, 586–588
–– A (HRV-A — human rhinovirus A) (*Picornaviridae*, *Enterovirus*); серотипы: HRV-A{1, 2, 7, 8..13, 15, 16, 18..25, 28..34, 36, 38..41, 43..47, 49..51, 53..68, 71, 73..78, 80..82, 85, 88..90, 94..96, 98, 100..103}; синонимы: риновирусы человека {1, 2, 7, 8..13, 15, 16, 18..25, 28..34, 36, 38..41, 43..47, 49..51, 53..68, 71, 73..78, 80..82, 85, 88..90, 94..96, 98, 100..103} (HRV-{1, 2, 7, 8..13, 15, 16, 18..25, 28..34, 36, 38..41, 43..47, 49..51, 53..68, 71, 73..78, 80..82, 85, 88..90, 94..96, 98, 100..103} — human rhinovirus {1, 2, 7, 8..13, 15, 16, 18..25, 28..34, 36, 38..41, 43..47, 49..51, 53..68, 71, 73..78, 80..82, 85, 88..90, 94..96, 98, 100..103}): 236, 242, 586–588
–– B (HRV-B — human rhinovirus B) (*Picornaviridae*, *Enterovirus*); серотипы: HRV-B{3..6, 14, 17, 26, 27, 35 37, 42, 48 52, 69, 70, 72, 79, 83, 84, 86, 91..93, 97, 99}; синонимы: риновирусы человека {3..6, 14, 17, 26, 27, 35 37, 42, 48 52, 69, 70, 72, 79, 83, 84, 86, 91..93, 97, 99} (HRV-{3..6, 14, 17, 26, 27, 35 37, 42, 48 52, 69, 70, 72, 79, 83, 84, 86, 91..93, 97, 99} — human rhinovirus {3..6, 14, 17, 26, 27, 35 37, 42, 48 52, 69, 70, 72, 79, 83, 84, 86, 91..93, 97, 99}): 236, 242, 586–588
–– C (HRV-C — human rhinovirus C) (*Picornaviridae*, *Enterovirus*); серотипы: HRV-C{1..50}: 221, 236, 242, 586–588
риноларингита:
– лошадей (EqRPV — equine rhinopneumonitis virus) — см. герпесвирус лошадей 4: 140
– индюков (TRTV — turkey rhinotracheitis virus) — см. метапневмовирус птиц: 192
– кошек (FeRTV — вирус ринотрахеита кошек) — см. герпесвирус кошек 1: 141
Рио-Браво (RBV — Rio Bravo virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 344
Рио-Маморе (RIOMV — Rio Mamore virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280
Рио-Негро (RNV — Rio Negro virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*): 338
Рио-Сегундо (RIOSV — Rio Segundo virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280, 796
РНК-содержащий вирус:
– ослабления склеротинии (SSDaRV — *Sclerotinia sclerotiorum* debilitation associated RNA virus) (*Alphaflexiviridae*, *Sclerodarnavirus*): 256, 258
– рафидофициевых водорослей (HaRNAV — *Heterosigma akashiwo* RNA virus) (*Marnaviridae*, *Marnavirus*): 221, 230–232
розетирования и мозаики персика (PRMV — peach rosette mosaic virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*); синоним: вирус пожухлости винограда (GrDV — grape decline virus) и вырождения винограда: 251, 253
розеточной низкорослости пшеницы (WRSV — wheat rosette stunt virus) (*Rhabdoviridae*, *Cytorhabdovirus*): 197
росавирус (ROSAV — rosavirus) (*Picornaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 240

Росио (ROCV — Rocio virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 342, 716
Росс-Ривер (RRV — Ross River virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*); синоним: вирус Сангияма: 337, 338, 705–707, 924, 1068, 1073
ротавирус:
– A (RV-A — rotavirus A) (*Reoviridae*, *Rotavirus*); синонимы: ротавирус обезьян, обезьяний агент 11: 319, 520–522
– B (RV-B — rotavirus B) (*Reoviridae*, *Rotavirus*): 319, 520–522
– C (RV-C — rotavirus C) (*Reoviridae*, *Rotavirus*); синоним: Бристоль: 319, 520–522
– D (RV-D — rotavirus D) (*Reoviridae*, *Rotavirus*); синонимы: ротавирус кур, ротавирус птиц: 319
– E (RV-E — rotavirus E) (*Reoviridae*, *Rotavirus*); синоним: ротавирус свиней: 319, 853, 854
– F (RV-F — rotavirus F) (*Reoviridae*, *Rotavirus*): 319
– G (RV-G — rotavirus G) (*Reoviridae*, *Rotavirus*): 319
– кур (ChRV — chicken rotavirus) — см. ротавирус D: 319
– обезьян (SiRV — simian rotavirus) — см. ротавирус A: 319
– птиц (AvRV — avian rotavirus) — см. ротавирус D: 319, 1071, 1092–1094
– свиней (PoRV — porcine rotavirus) — см. ротавирус E: 319
Ротамштед (RothV — Rothamsted virus) — см. мешотчатого расплода пчёл: 229
Роял-Фарм (RFV — Royal Farm virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 343, 771, 1072
рубулавирус свиней (PorRV — porcine rubulavirus) (*Paramyxoviridae*, *Rubulavirus*); синоним: вирус Ла-Пиедад–Мичоакан–Мехико: 193
Рукутама (RUKV — Rukutama virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 76, 282
Рунде (RNDV — Runde virus) (*Coronaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 212, 216
рябоватой мозаики сои (SbBMV — soybean blotchy mosaic virus) (*Rhabdoviridae*, *Cytorhabdovirus*): 197
Сааремаа (SAAV — Saaremaa virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280, 796
Сабиа (SABV — Sabia virus) (*Arenaviridae*, *Arenavirus*): 271, 272, 794
Сабо (SABOV — Sabo virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287
Сабойя (SABJV — Saboya virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 343
Саланга (SALPV — Salanga poxvirus) (*Poxviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 181
Сал-Виежа (SVV — Sal Vieja virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 344
Салехабад (SALV — Salehabad virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 290
саливирус (SaV — salivirus) (*Picornaviridae*, *Salivirus*): 238, 245
Сан-Анжело (SANGV — San Angelo virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286
Сангассу (SANSV — Sangassou virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280, 797
Сангияма (Sagiyama virus) — см. Росс-Ривер: 338
Санго (SANV — Sango virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 288
Сандэй-Каньон (SCAV — Sunday Canyon virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
Санкт-Валерье (ValeV — St.-Valerien virus) (*Caliciviridae*, *Valovirus*): 303
Сан-Перлита (SPV — San Perlita virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 344
Санта-Круз — см. реки Санта-Круз: 318
Сантарем (STMV — Santarem virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
Санта-Роза (SARV — Santa Rosa virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284
Сан-Хуан (SJV — San Juan virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285
сапеловирус:
– мышей (MuSV — murine sapelovirus) (*Picornaviridae*, *Sapelovirus*): 239
– обезьян (SSV — simian sapelovirus) (*Picornaviridae*, *Sapelovirus*); серотипы: SSV-{1..3}; синонимы: обезьяний вирус {16, 18, 42, 44, 45}: 239, 242
– птиц (ASV — avian sapelovirus) (*Picornaviridae*, *Sapelovirus*); синоним: пикорнавирус уток TW90A: 238, 1072
– свиней (PSV — porcine sapelovirus) (*Picornaviridae*, *Sapelovirus*); синонимы: энтеровирус A свиней, энтеровирус 8 свиней: 221, 239, 242, 245
– чёрных морских львов (CslSV — California sea lion sapelovirus) (*Picornaviridae*, *Sapelovirus*); серотипы: CslSV-{1, 2}: 238
– энтерита норок (MESV — mink enteric sapovirus) — см. Саппоро: 303
– энтерита свиней (PESV — porcine enteric sapovirus) — см. Саппоро: 303
Саппоро (SV — Sapporo virus) (*Caliciviridae*, *Sapovirus*); синонимы: саповирус энтерита свиней, вирус Кауден, саповирус энтерита норок: 303, 523
саркомы:
– UR2 (UR2SV — UR2 sarcoma virus) (*Retroviridae*, *Alpharetrovirus*): 325
– Y73 (Y73SV — Y73 sarcoma virus) (*Retroviridae*, *Alpharetrovirus*): 325
– Капоши (KSAHV — Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus) — см. герпесвирус человека 8: 325
– кошек Гарднер–Арнштейн (GAFeSV — Gardner–Arnstein feline sarcoma virus) (*Retroviridae*, *Gammaretrovirus*): 325
– кошек Снайдер–Тейлен (STFeSV — Snyder–Theilen feline sarcoma virus) (*Retroviridae*, *Gammaretrovirus*): 325

– кошек Харди-Цукерман (HZFeSV — Hardy–Zuckerman feline sarcoma virus) (*Retroviridae*, *Gammaretrovirus*): 325
– мышей Кирстен (KiMSV — Kirsten murine sarcoma virus) (*Retroviridae*, *Gammaretrovirus*): 325
– мышей Молони (MoMSV — Molony murine sarcoma virus) (*Retroviridae*, *Gammaretrovirus*): 325
– мышей Финкель–Бискис–Джинкинс (FBJMSV — Finkel–Biskis–Jinkins murine sarcoma virus) (*Retroviridae*, *Gammaretrovirus*): 325
– мышей Харви (HaMSV — Harvey murine sarcoma virus) (*Retroviridae*, *Gammaretrovirus*): 325
– обезьян — см. саркомы обезьян Вулли: 325
– обезьян Вулли (WMSV — Woolly monkey sarcoma virus) (*Retroviridae*, *Gammaretrovirus*); синоним: вирус саркомы обезьян: 325
– птиц CT10 (ASV-ST10 — avian sarcoma virus ST10) (*Retroviridae*, *Alpharetrovirus*): 325
– Рауса (RSV — Rous sarcoma virus) (*Retroviridae*, *Alpharetrovirus*): 325
– Фуджинами (FuSV — Fujinam sarcoma virus) (*Retroviridae*, *Alpharetrovirus*): 325
сателлит:
– болгарского латентного вируса виноградной лозы: 351
– вируса:
–– L-A дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*: 351
–– Бхенди: 351
–– гепатита B — см. гепатита D: 350, 363
–– жёлтой крапчатости:
––– риса: 351
––– цикория: 351
–– жёлтых прожилок агератума: 351
–– жилкования люцерны: 351
–– карликовости злаков: 351
–– кольцевой пятнистости:
––– земляники: 351
––– орхидей рода *Cymbidium*: 351
––– свёклы: 351
–– короткоузлия винограда: 351
–– мозаики:
––– арабисов: 351
––– белой акации: 351
––– бобовых: 351
––– огурцов: 351
––– просо: 351
–– морщинистости листьев турнепса: 351
–– некроза табака: 351
–– розеткообразования арахиса: 351
–– скрученности листьев:
––– томатов: 351
––– хлопка:
–––– Алабад: 351
–––– Гезира: 351
–––– Кохран: 351
–––– Мультан: 351
–––– Раджастан: 351
–– скрученности ростков табака: 351
–– T1 трихомонад *Trichomonas vaginalis*: 351
–– хронического паралича медоносных пчёл: 350
–– M грибка *Ustilago maydis*: 351
– китайского вируса скрученности жёлтых листьев томатов: 351
– латентного вируса кольцевой пятнистости алычи: 351
сателлит-вирофаг Спутник мимивируса: 350
Сатупери (SATV — Sathuperi virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287
Саумарец-Риф (SREV — Saumarez Reef virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 343, 1072
Саус-Ривер (STHRV — South River virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286
Саутгемптон (SHAMV — Southampton virus) — см. Норфолк: 303
Саффолд:
– 1 (SAFV-1 — Saffold virus 1) (*Picornaviridae*, *Cardiovirus*): 234, 241, 529
– 2 (SAFV-2 — Saffold virus 2) (*Picornaviridae*, *Cardiovirus*): 234, 241, 529
– 3 (SAFV-3 — Saffold virus 3) (*Picornaviridae*, *Cardiovirus*): 234, 241, 529
– 4 (SAFV-4 — Saffold virus 4) (*Picornaviridae*, *Cardiovirus*): 234, 241, 529
– 5 (SAFV-5 — Saffold virus 5) (*Picornaviridae*, *Cardiovirus*): 234, 241, 529
– 6 (SAFV-6 — Saffold virus 6) (*Picornaviridae*, *Cardiovirus*): 234, 241, 529
– 7 (SAFV-7 — Saffold virus 7) (*Picornaviridae*, *Cardiovirus*): 234, 241, 529
– 8 (SAFV-8 — Saffold virus 8) (*Picornaviridae*, *Cardiovirus*): 234, 241, 529
– 9 (SAFV-9 — Saffold virus 9) (*Picornaviridae*, *Cardiovirus*): 234, 241, 529
Сахалин (SAKV — Sakhalin virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 75, 282
свинки — см. эпидемического паротита: 193, 361, 364, 380, 400, 634–637, 822, 823
Сендай (SeV — Sendai virus) (*Paramyxoviridae*, *Respirovirus*): 189, 193, 196, 577–580, 860, 1014–1016
Сенека-Валли (SVV — Seneca Valley virus) (*Picornaviridae*, *Senecavirus*): 221, 239
Сепик (SEPV — Sepik virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 343
Серанг (SERV — Serang virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280, 796
серебристой крапчатости арбуза (WSMoV — watermelon silver mottle virus) (*Bunyaviridae*, *Tospovirus*): 292
Сеул (SEOV — Seoul virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*); серотипы: Сеул-HR80-39, Сеул-L99, Сеул-SR-11: 280, 294, 367, 796–802
Сильвервотер (SILV — Silverwater virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292

Симбу (SIMV — Simbu virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287, 288, 739, 753, 754
Синдбис (SINV — Sindbis virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*); синонимы: вирусы Бабанки, карельской лихорадки, Кызылагач, Окельбо (болезни Окельбо), Погоста (болезни Погоста): 71, 104, 336, 337–339, 443, 696, 702–705, 727, 1068
синдрома:
– зайца-русака (EBHSV — european brow hare syndrome virus) (*Caliciviridae*, *Lagovirus*): 303, 994
– массовой гибели молодых креветок (MCMSV — mid-crop mortality syndrome-related virus) — см. поражающий жабры креветок: 218
– снижения яйценоскости-76 (ВССЯ-76) (egg drop syndrome-76 virus) — см. аденовирус уток А: 145, 1068, 1070, 1094–1096
синего языка (BTV — bluetongue virus) (*Reoviridae*, *Orbivirus*); синонимы: вирус блютанг (болезни блютанг), вирус болезни синего языка, вирус катаральной лихорадки овец, вирус эпизоотической геморрагической болезни: 318, 864, 866, 868, 896–898, 904, 922, 923
Син-Номбре (SNV — Sin Nombre virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 281, 796
синцитиальный вирус кур (CSV — chicken cyncytial virus) (*Retroviridae*, *Gammaretrovirus*): 325, 1071
сиры 1 (GSyV-1 — grapevine Syrah virus-1) (*Tymoviridae*, *Marafivirus*); синоним: вирус сиры Q: 268
сиры Q (GSyVQ — grapevine Syrah Q) — см. сиры 1: 268
Сихотэ-Алинь (SAV — Sikhote-Alin virus) (*Picornaviridae*, *Cardiovirus*): 234, 241, 244, 529, 786
сицилийской москитной лихорадки (СМЛ) (SFSV — sandfly fever Sicilian virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*); синоним: вирус Сицилия: 290, 443, 754–756
Сицилия — см. сицилийской москитной лихорадки: 290, 443, 754–756
скрученности листьев:
– малины (RpSLCV — raspberry Scottish leaf curl virus) — см. кольцевой пятнистости малины: 251
– томатов (ToLCV — tomato leaf curl virus) (*Geminiviridae*, *Begomovirus*): 351
– хлопка:
–– Алабад (CLCuAV — cotton leaf curl Alabad virus) (*Geminiviridae*, *Begomovirus*): 351
–– Гезира (CLCuGV — cotton leaf curl Gezira virus) (*Geminiviridae*, *Begomovirus*): 351
–– Кохран (CLCuKV — cotton leaf curl Kokhran virus) (*Geminiviridae*, *Begomovirus*): 351
–– Мультан (CLCuMV — cotton leaf curl Multan virus) (*Geminiviridae*, *Begomovirus*): 351
–– Раджастан (CLCuRV — cotton leaf curl Rajasthan virus) (*Geminiviridae*, *Begomovirus*): 351
– ростков табака (TbCSV — tobacco curly shoot virus) (*Geminiviridae*, *Begomovirus*): 351
скручивания листьев вишни (CLRV — cherry leaf roll virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*); синонимы: вирусы мозаики вяза, бузины канадской, чёрных полос грецкого ореха: 250, 253
слабого пожелтения кромки листа клубники (SMYEV — strawberry mild yellow edge virus) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
слабого псевдопожелтения кромки листа клубники (SPMYEV — strawberry pseudo mild yellow edge virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 263
слабой мозаики банана (BanMMV — banana mild mosaic virus) (*Betaflexiviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 263
смертельного хлороза кабачков (ZLCV — zucchini lethal chlorosis virus) (*Bunyaviridae*, *Tospovirus*): 292
Сноумаунтин (SNMV — Snow Mountain virus) — см. Норфолк: 303
Сокулук (SOKV — Sokuluk virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 344
Солдадо (SOLV — Soldado virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 282
сонной болезни форели (sleeping disease virus) — см. панкреатита лососей: 339
Сороока (SORV — Sororoca virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284
Соткамо (SOTKV — Sotkamo virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280
спаржи 3 (AV3 — asparagus virus 3) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*); синоним: вирус лука-порея X из Ханчжоу: 258
Спондвени (SPOV — Spondweni virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 342, 735
спумавирус:
– африканских зелёных мартышек — см. пенящий вирус африканских зелёных мартышек: 325
– кошек — см. пенящий вирус кошек: 325
– крупного рогатого скота — см. пенящий вирус крупного рогатого скота: 325
– лошадей — см. пенящий вирус лошадей: 325
– макак — см. пенящий вирус макак: 325
– обезьян — см. пенящий вирус обезьян: 325
– человека — пенящий вирус человека: 325
стерильной карликовости овса (OSDV — oat sterile dwarf virus) (*Reoviridae*, *Fijivirus*): 316
Стратфорд (STRV — Stratford virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 342
Судан (SUDV — Sudan virus) (*Filoviridae*, *Ebolavirus*): 202, 805, 1046
сферический вирус тунгро риса (RTSV — rice tungro spherical virus) (*Secoviridae*, *Waikavirus*); синоним: вирус низкорослости риса: 222, 251, 252–254
Сьерра-до-Навио (SDNV — Sera do Navio virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286
табака 13 (*Nicotiana* virus 13) — см. кольцевой пятнистости томата: 251

табачной мозаики (BTM) (TMV — tobacco mosaic virus) (*Virgaviridae*, *Tobamovirus*): 29, 31, 86, 87, 496, 498
Таггерт (TAGV — Taggert virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 75, 282
Тай (TAIV — Tai virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
Тайассуй (TAISV — Taiassui virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284
Таиланд (THAIV — Thailand virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 281, 796
Такайюма (TCMV — Tacaiuma virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 283, 740, 741
Такарибе (TCRV — Tacaribe virus) (*Arenaviridae*, *Arenavirus*): 271, 272, 794
Тальфан (TALV — Talfan virus) — см. тешенской болезни свиней 1: 221, 239, 242, 243, 245, 827, 855–857
Тамды (TAMV — Tamdy virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 40, 292, 296, 367, 783–785
Тамиами (TAMIV — Tamiami virus) (*Arenaviridae*, *Arenavirus*): 271, 794
Танга (TANGAV — Tanga virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
Танджонг-Рабок (TRV — Tanjong Rabok virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 283
Татагине (TATV — Tataguine virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292, 739, 740
Таура-синдрома (TSV — Taura syndrome virus) (*Dicistroviridae*, *Aparavirus*): 225–227
Тегеран (THEV — Tehran virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 290
Тейлера мышей (TMEV — Theiler's murine encephalomyelitis virus) (*Picornaviridae*, *Cardiovirus*): 234, 241, 243, 529, 1002, 1016–1018
тейловирус (ThV — theilovirus) (*Picornaviridae*, *Cardiovirus*): 234, 241, 242, 245
Телокфорест (TFV — Telok Forest virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 283
Тембусу (TMUV — Tembusu virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 342
Тенсав (TENV — Tensaw virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284, 740
теравирус (TRV — theravirus) (*Picornaviridae*, *Cardiovirus*): 234, 241, 242
Тете (TETEV — Tete virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 288
тешенской болезни свиней (PTV — porcine teschovirus) (*Picornaviridae*, *Teschovirus*); серотипы: PTV-{1..13}; синонимы: энтеровирус свиней {1..7, 11..13}: 221, 239, 242, 243, 245, 827, 855–857
Тиафора (TFAV — Thiafora virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 282
тигровых амбистом (ATV — *Ambystoma tigrinum* virus) (*Iridoviridae*, *Ranavirus*): 164, 165
тигровых лягушек (TFV — tiger frog virus) — см. лягушек 3: 164
Тилламук (TILLV — Tillamook virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 282
Тимботеуа (TBTV — Timboteua virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 285
Тимири (THIV — Thimiri virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 288
Тинару (TINV — Tinaroo virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287
Тлакоталпан (TLAV — Tlacotalpan virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284, 740
Т-лимфотропный вирус:
– приматов:
–– 1 (PTLV-1 — primate T-lymphotropic virus 1) (*Retroviridae*, *Deltaretrovirus*); синоним: Т-лимфотропный вирус человека 1: 325
–– 2 (PTLV-2 — primate T-lymphotropic virus 2) (*Retroviridae*, *Deltaretrovirus*); синоним: Т-лимфотропный вирус человека 2: 325
–– 3 (PTLV-3 — primate T-lymphotropic virus 3) (*Retroviridae*, *Deltaretrovirus*): 325
– человека:
–– 1 (HTLV-1 — human T-lymphotropic virus 1) — см. Т-лимфотропный вирус приматов 1: 325
–– 2 (HTLV-2 — human T-lymphotropic virus 2) — см. Т-лимфотропный вирус приматов 2: 325
Тогото (THOV — Thogoto virus) (*Orthomyxoviridae*, *Thogotovirus*): 313, 696, 786–789
Тонате (TONV — Tonate virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*): 338
Топографов (TOPV — Topografov virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 281, 796
торкутеновирус:
– 1 (TTV1 — torgue teno virus 1) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150, 151
– 2 (TTV2 — torgue teno virus 2) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
– 3 (TTV3 — torgue teno virus 3) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
– 4 (TTV4 — torgue teno virus 4) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
– 5 (TTV5 — torgue teno virus 5) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
– 6 (TTV6 — torgue teno virus 6) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
– 7 (TTV7 — torgue teno virus 7) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
– 8 (TTV8 — torgue teno virus 8) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
– 9 (TTV9 — torgue teno virus 9) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
– 10 (TTV10 — torgue teno virus 10) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
– 11 (TTV11 — torgue teno virus 11) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
– 12 (TTV12 — torgue teno virus 12) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150

– 13 (TTV13 — torgue teno virus 13) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
– 14 (TTV14 — torgue teno virus 14) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
– 15 (TTV15 — torgue teno virus 15) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
– 16 (TTV16 — torgue teno virus 16) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
– 17 (TTV17 — torgue teno virus 17) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
– 18 (TTV18 — torgue teno virus 18) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
– 19 (TTV19 — torgue teno virus 19) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
– 20 (TTV20 — torgue teno virus 20) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
– 21 (TTV21 — torgue teno virus 21) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
– 22 (TTV22 — torgue teno virus 22) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
– 23 (TTV23 — torgue teno virus 23) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
– 24 (TTV24 — torgue teno virus 24) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
– 25 (TTV25 — torgue teno virus 25) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
– 26 (TTV26 — torgue teno virus 26) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
– 27 (TTV27 — torgue teno virus 27) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
– 28 (TTV28 — torgue teno virus 28) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
– 29 (TTV29 — torgue teno virus 29) (*Anelloviridae*, *Alphatorquevirus*): 150
торкутенодуруцуливирус (TTDoV — torgue teno dourouocouli virus) (*Anelloviridae*, *Zetatorquevirus*): 151
торкутеноканисвирус (TTCaV — torgue teno canis virus) (*Anelloviridae*, *Thetatorquevirus*): 151
торкутеномидивирус:
– 1 (TTMDV1 — torgue teno midi virus 1) (*Anelloviridae*, *Gammatorquevirus*): 150
– 2 (TTMDV2 — torgue teno midi virus 2) (*Anelloviridae*, *Gammatorquevirus*): 150
торкутеноминивирус:
– 1 (TTMV1 — torgue teno mini virus 1) (*Anelloviridae*, *Betatorquevirus*): 150
– 2 (TTMV2 — torgue teno mini virus 2) (*Anelloviridae*, *Betatorquevirus*): 150
– 3 (TTMV3 — torgue teno mini virus 3) (*Anelloviridae*, *Betatorquevirus*): 150
– 4 (TTMV4 — torgue teno mini virus 4) (*Anelloviridae*, *Betatorquevirus*): 150
– 5 (TTMV5 — torgue teno mini virus 5) (*Anelloviridae*, *Betatorquevirus*): 150
– 6 (TTMV6 — torgue teno mini virus 6) (*Anelloviridae*, *Betatorquevirus*): 150
– 7 (TTMV7 — torgue teno mini virus 7) (*Anelloviridae*, *Betatorquevirus*): 150
– 8 (TTMV8 — torgue teno mini virus 8) (*Anelloviridae*, *Betatorquevirus*): 150
– 9 (TTMV9 — torgue teno mini virus 9) (*Anelloviridae*, *Betatorquevirus*): 150
торкутеносусвирус:
– 1 (TTSuV1 — torgue teno sus virus 1) (*Anelloviridae*, *Iotatorquevirus*): 151, 828, 829
– 2 (TTSuV2 — torgue teno sus virus 2) (*Anelloviridae*, *Iotatorquevirus*): 151, 828, 829
торкутенотамаринвирус (TTTaV — torgue teno tamarin virus) (*Anelloviridae*, *Epsilontorquevirus*): 151
торкутенотупайявирус (TTTuV — torgue teno tupaia virus) (*Anelloviridae*, *Deltatorquevirus*): 151
торкутенофелисвирус (TTFeV — torgue teno felis virus) (*Anelloviridae*, *Ethatorquevirus*): 151
торовирус:
– крупного рогатого скота (BToV — bovine torovirus) (*Coronaviridae*, *Torovirus*); синоним: вирус Бреда: 212
– лошадей (EToV — equine torovirus) (*Coronaviridae*, *Torovirus*); синоним: вирус Берн: 206, 212, 214, 924
– свиней (PToV — porcine torovirus) (*Coronaviridae*, *Torovirus*); синоним: вирус Маркело: 212
– человека (HToV — human torovirus) (*Coronaviridae*, *Torovirus*): 212, 213
ТОРС-ассоциированный коронавирус (SARS-CoV — SARS coronavirus) (*Coronaviridae*, *Betacoronavirus*, подрод B); синонимы: ТОРС-ассоциированный коронавирус китайских хорьковых барсуков, ТОРС-ассоциированный коронавирус пальмовых циветт, ТОРС-ассоциированный коронавирус человека, вирус Урбани, ТОРС-ассоциированный коронавирус подковоносов: 104, 106, 212–217, 360, 531, 573, 574, 588–592, 967, 1030, 1044
ТОРС-ассоциированный коронавирус:
– китайских хорьковых барсуков (SARSr CFBCoV — SARS-related Chinese ferret-badger coronavirus) — см. ТОРС-ассоциированный коронавирус: 212
– пальмовых циветт (SARSr CiCoV — SARS-related palm civet coronavirus) — см. ТОРС-ассоциированный коронавирус: 212
– подковоносов (SARSr Rh-BatCoV — *Rhinolophus* bat SARS-related coronavirus) — см. ТОРС-ассоциированный коронавирус: 212
– человека (SARSr HCoV — SARS-related human coronavirus) — см. ТОРС-ассоциированный коронавирус: 212
Тоскана (TOSV — Toscana virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 290, 754–756
Тоттапальям (TPMV — Thottapalayam virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 281, 796
травлённых линий свинороя (BELV — Bermuda grass etched-line virus) (*Tymoviridae*, *Marafivirus*): 268, 270

трансмиссивного гастроэнтерита свиней (ВТГС) (TGEV — transmissible gastroenteritis virus) — см. альфакоронавирус 1: 211, 827, 846–848
транспортной лихорадки крупного рогатого скота — парагриппа крупного рогатого скота 3: 193
триатомовых клопов (TrV — triatoma virus) (*Dicistroviridae*, *Cripavirus*): 225, 227
Тривиттатус (TVTV — Trivittatus virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286
тринидадский вирус мозаики вигны (TriCPMV — Trinidad cowpea mosaic virus) — см. обширной мозаики вигны: 250
Трокара (TROV — Trocara virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*): 339
Тромбетас (TRMV — Trombetas virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 283
Трубанаман (TRUV — Trubanaman virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
Тсурус (TSUV — Tsurus virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 288
Тукундуба (TUCV — Tucunduba virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284, 740, 741
Тукуруи (TCRV — Tucurui virus virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 283
Тула (TULV — Tula virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 281, 796
Тулейн (TulaV — Tulane virus) (*Caliciviridae*, *Recovirus*): 303
тунисский вирус кольцевой пятнистости винограда (GTRSV — grapevine Tunisian ringspot virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*): 250, 253
Турлок (TURV — Turlock virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 288
Тюлений (TYUV — Tyuleniy virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 74, 75, 343, 771, 1072
тюльпанов X (TVX — Tulip virus X) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
Тягиня (TAHV — Tahyna virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286, 295, 368, 741–749
тяжёлой мозаики дыни (MSMV — melon severe mosaic virus) (*Bunyaviridae*, *Tospovirus*): 292
Уби (OUBIV — Oubi virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287
увядания садовых бобов:
– 1 (BBWV-1 — broad bean wilt virus 1) (*Secoviridae*, *Fabavirus*): 250
– 2 (BBWV-2 — broad bean wilt virus 2) (*Secoviridae*, *Fabavirus*): 250
увядания томата (ToMarV — tomato marchitez virus) (*Secoviridae*, *Torradovirus*): 251, 252
Уганда S (UGSV — Uganda S virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 343
Узун-Агач (UZAGV — Uzun-Agach) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
Укуниеми (UUKV — Uukuniemi virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 75, 290, 291, 291, 293, 295, 443
уллюко C (UVC — *Ullucus* virus C) (*Secoviridae*, *Comovirus*): 250
Уматилла (UMAV — Umatilla virus) (*Reoviridae*, *Orbivirus*): 318
Умбре (UMBV — Umbre virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 288
умеренной крапчатости вигны (CPMMV — cowpea mild mottle virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262, 264. 266
умеренной мозаики гороха (PMiMV — pea mild mosaic virus) (*Secoviridae*, *Comovirus*): 250
умеренной мозаики яснотки (LMMV — *Lamium* mild mosaic virus) (*Secoviridae*, *Fabavirus*): 250
Уна (UNAV — Una virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*): 338
Урбани (Carlo Urbani virus) — см. ТОРС-ассоциированный коронавирус: 212, 589
Усуту (USUV — Usutu virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 342
Утинга (UTIV — Utinga virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 288
фаг:
– агробактерий PIIBNV6 (PIIBNV6 — *Agrobacterium* phage PIIBNV6) (*Myoviridae*, *P2-like viruses*): 125
– азотобактерий A12 (A12 — *Azotobacter* phage A12) (*Podoviridae*, *P22-like viruses*): 128
– актинобактерий A36 (A36 — *Acinetobacter* phage A36) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 128
– актиномицетов Av-1 (Av-1 — *Actinomyces* phage Av-1) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
– алкалиген A6 (A6 — *Alcaligenes* phage A6) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
– ацетобактерий:
–– pKG-2 (pKG-2 — acetobacter phage pKG-2) (*Myoviridae*, *P1-like viruses*): 125
–– pKG-3 (pKG-3 — acetobacter phage pKG-3) (*Myoviridae*, *P1-like viruses*): 125
– ацинетобактерий:
–– 133 (133 — *Acinetobacter* phage 133) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– A10/45 (A10/45 — *Acinetobacter* phage A10/45) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– A3/2 (A3/2 — *Acinetobacter* phage A3/2) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– BS46 (BS46 — *Acinetobacter* phage BS46) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– E4 (E4 — *Acinetobacter* phage E4) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– E5 (E5 — *Acinetobacter* phage E5) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– E14 (E14 — *Acinetobacter* phage E14) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
– аэромонас:
–– 25 (25 — *Aeromonas* phage 25) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125

–– 29 (29 — *Aeromonas* phage 29) (*Myoviridae*, *P2-like viruses*): 125
–– 31 (31 — *Aeromonas* phage 31) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– 37 (37 — *Aeromonas* phage 37) (*Myoviridae*, *P2-like viruses*): 125
–– 40RR2.8t (40RR2.8t — *Aeromonas* phage 40RR2.8t) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– 43 (43 — *Aeromonas* phage 43) (*Myoviridae*, *P1-like viruses*): 124
–– 51 (51 — *Aeromonas* phage 51) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– 59.1 (59.1 — *Aeromonas* phage 59.1) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– 65 (65 — *Aeromonas* phage 65) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– Aa-1 (Aa-1 — *Aeromonas* phage Aa-1) (*Podoviridae*, *P22-like viruses*): 128
–– Aeh1 (Aeh1 — *Aeromonas* phage Aeh1) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– Aeh2 (Aeh2 — *Aeromonas* phage Aeh2) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– Aer1 (Aer1 — *Aeromonas* phage Aer1) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– D6 (D6 — *Aeromonas* phage D6) (*Myoviridae*, *P1-like viruses*): 124
– бацилл:
–– 2C (2C — *Bacillus* phage 2C) (*Myoviridae*, *SPO1-like viruses*): 125
–– AR1 (AR1 — *Bacillus* phage AR1) (*Myoviridae*, *SPO1-like viruses*): 125
–– AR13 (AR13 — *Bacillus* phage AR13) (*Podoviridae*, *Phi29-like viruses*): 128
–– B103 (B103 — *Bacillus* phage B103) (*Podoviridae*, *Phi29-like viruses*): 128
–– Bace-11 (Bace-11 — *Bacillus* phage Bace-11) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– BS32 (BS32 — *Bacillus* phage BS32) (*Podoviridae*, *Phi29-like viruses*): 128
–– CP-54 (CP-54 — *Bacillus* phage CP-54) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– G (G — *Bacillus* phage G) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– GA-1 (GA-1 — *Bacillus* phage GA-1) (*Podoviridae*, *Phi29-like viruses*): 128
–– GS1 (GS1 — *Bacillus* phage GS1) (*Myoviridae*, *SPO1-like viruses*): 125
–– I9 (I9 — *Bacillus* phage I9) (*Myoviridae*, *SPO1-like viruses*): 125
–– M2 (M2 — *Bacillus* phage M2) (*Podoviridae*, *Phi29-like viruses*): 128
–– MP13 (MP13 — *Bacillus* phage MP13) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– MY2 (MY2 — *Bacillus* phage MY2) (*Podoviridae*, *Phi29-like viruses*): 128
–– N Phi (N Phi — *Bacillus* phage N Phi) (*Podoviridae*, *Phi29-like viruses*): 128
–– Nf (Nf — *Bacillus* phage Nf) (*Podoviridae*, *Phi29-like viruses*): 128
–– NLP-1 (NLP-1 — *Bacillus* phage NLP-1) (*Myoviridae*, *SPO1-like viruses*): 125
–– PBS1 (PBS1 — *Bacillus* phage PBS1) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– Phi15 (Phi15 — *Bacillus* phage Phi15) (*Podoviridae*, *Phi29-like viruses*): 128
–– phi29 (Phi29 — Bacillus phage phi29) (*Podoviridae*, *Phi29-like viruses*): 122, 128
–– PhiBa1 (PhiBa1 — *Bacillus* phage PhiBa1) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
–– PZA (PZA — *Bacillus* phage PZA) (*Podoviridae*, *Phi29-like viruses*): 128
–– SF5 (SF5 — *Bacillus* phage SF5) (*Podoviridae*, *Phi29-like viruses*): 128
–– SP10 (SP10 — *Bacillus* phage SP10) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– SP15 (SP15 — *Bacillus* phage SP15) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– SP3 (SP3 — *Bacillus* phage SP3) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– SP50 (SP50 — *Bacillus* phage SP50) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– SPbeta (SPbeta — *Bacillus* phage SPbeta) (*Siphoviridae*, *SPbeta-like viruses*): 131
–– SPO1 (SPO1 — *Bacillus* phage SPO1) (*Myoviridae*, *SPO1-like viruses*): 122, 125
–– Spy-2 (Spy-2 — *Bacillus* phage Spy-2) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– Spy-3 (Spy-3 — *Bacillus* phage Spy-3) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– SST (SST — *Bacillus* phage SST) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
– бордетелл BPP-1 (BPP-1 — *Bordetella* phage BPP-1) (*Podoviridae*, *BPP-1-like viruses*): 122, 127
– бруцелл Tb (Tb — *Brucella* phage Tb) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
– бурхольдерий BcepC6B (BcepC6B — *Burhkolderia* phage BcepC6B) (*Podoviridae*, *BPP-1-like viruses*): 127
– вибрионов:
–– I (I — *Vibrio* phage I) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
–– II (II — *Vibrio* phage II) (Myoviridae, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– III (III — *Vibrio* phage III) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 128
–– 06N-22P (06N-22P — *Vibrio* phage 06N-22P) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– 06N-72P (06N-72P — *Vibrio* phage O6N-72P) (*Podoviridae*, *P22-like viruses*): 128
–– 4996 (4996 — *Vibrio* phage 4996) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129

–– K139 (K139 — *Vibrio* phage K139) (*Myoviridae*, *P2-like viruses*): 125
–– kappa (kappa — *Vibrio* phage kappa) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– N4 (N4 — *Vibrio* phage N4) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 128
–– nt-1 (nt-1 — *Vibrio* phage nt-1) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– OXN-100P (OXN-100P — *Vibrio* phage OXN-100P) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
–– P147 (P147 — *Vibrio* phage P147) (*Myoviridae*, *P1-like viruses*): 125
–– PhiVP25 (PhiVP25 — *Vibrio* phage PhiVP25) (*Myoviridae*, *P1-like viruses*): 125
–– VcA3 (VcA3 — *Vibrio* phage VcA3) (*Myoviridae*, *Mu-like viruses*): 124
–– VP1 (VP1 — *Vibrio* phage VP1) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– VP4 (VP4 — *Vibrio* phage VP4) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 129
–– VP93 (VP93 — *Vibrio* phage VP93) (*Podoviridae*, *PhiKMV-like viruses*): 128
–– VpV262 (VpV262 — *Vibrio* phage VpV262) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
–– X29 (X29 — *Vibrio* phage X29) (*Myoviridae*, *P2-like viruses*): 125
– галобактерий phiH (PhiH — *Halobacterium* phage phiH) (*Myoviridae*, *PhiH-like viruses*): 122, 125
– галорубрум HF2 (HF2 — *Halorubrum* phage HF2) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
– гемофильных палочек:
–– HP1 (HP1 — *Haemophilus* phage HP1) (*Myoviridae*, *P2-like viruses*): 125
–– HP2 (HP2 — *Haemophilus* phage HP2) (*Myoviridae*, *P2-like viruses*): 125
– гифомикробов HyPhi30 (HyPhi30 — *Hyphomicrobium* phage HyPhi30) (*Podoviridae*, *P22-like viruses*): 128
– ерсиний:
–– Берлин (Berlin — *Yersinia* Berlin) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 128
–– PhiA1122 (PhiA1122 — *Yersinia* phage PhiA1122) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 128
–– PhiYeO3-12 (PhiYeO3-12 — *Yersinia* phage PhiYeO3-12) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 129
–– PY54 (PY54 — *Yersinia* phage PY54) (*Siphoviridae*, *N15-like viruses*): 131
–– Yepe2 (Yepe2 — *Yersinia* phage Yepe2) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 129
– каулобактерий:
–– Cd1 (Cd1 — *Caulobacter* phage Cd1) (*Podoviridae*, *PhiKMV-like viruses*): 128
–– PhiCr24 (PhiCr24 — *Caulobacter* phage PhiCr24) (*Myoviridae*, *P2-like viruses*): 125
– клебсиелл:
–– K11 (K11 — *Klebsiella* phage K11) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 128
–– KP32 (KP32 — *Klebsiella* phage KP32) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 128
–– KP34 (KP34 — *Klebsiella* phage KP34) (*Podoviridae*, *PhiKMV-like viruses*): 128
– клостридий:
–– CE-beta (CE-beta — *Clostridium* phage CE-beta) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– HM2 (HM2 — *Clostridium* phage HM2) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
–– HM3 (HM3 — *Clostridium* phage HM3) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
– клуйвер Kvp1 (Kvp1 — *Kluyvera* phage Kvp1) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 128
– коринеформ:
–– 7/26 (7/26 — *Coryneform* phage 7/26) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
–– AN25S-1 (AN25S-1 — *Coryneform* phage AN25S-1) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
– ксантомонас:
–– RR66 (RR66 — *Xanthomonas* phage RR66) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
–– XP5 (XP5 — *Xanthomonas* phage XP5) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
– курций:
–– K6 (K6 — *Kurthia* phage K6) (*Podoviridae*, *Phi29-like viruses*): 128
–– K7 (K7 — *Kurthia* phage K7) (*Podoviridae*, *Phi29-like viruses*): 128
– лактобацилл:
–– 222a (222a — *Lactobacillus* phage 222a) (*Myoviridae*, *SPO1-like viruses*): 125
–– fri (fri — *Lactobacillus* phage fri) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– hv (hv — *Lactobacillus* phage hv) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– hw (hw — *Lactobacillus* phage hw) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
– лактококков:
–– bIL67 (bIL67 — *Lactococcus* phage bIL67) (*Siphoviridae*, *c2-like viruses*): 130
–– c2 (c2 — *Lactococcus* phage c2) (*Siphoviridae*, *c2-like viruses*): 130
–– KSY1 (KSY1 — *Lactococcus* phage KSY1) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
–– P001 (P001 — *Lactococcus* phage P001) (*Siphoviridae*, *c2-like viruses*): 130
–– PBc6A (PBc6A — *Lactococcus* phage PBc6A) (*Siphoviridae*, *c2-like viruses*): 130
–– PO34 (PO34 — *Lactococcus* phage PO34) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129

–– φvML3 (φvML3 — *Lactococcus* phage φvML3) (*Siphoviridae*, *c2-like viruses*): 130
– листерий:
–– 4211 (4211 — *Listeria* phage 4211) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– A511 (A511 — *Listeria* phage A511) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
– метанобактерий:
–– FF3 (FF3 — *Methanobacterium* phage FF3) (*Siphoviridae*, *PsiM1-like viruses*): 131
–– PG (PG — *Methanobacterium* phage PG) (*Siphoviridae*, *PsiM1-like viruses*): 131
–– psiM1 (PsiM1 — *Methanobacterium* phage psiM1) (*Siphoviridae*, *PsiM1-like viruses*): 131
– микобактерий:
–– Bxb1 (Bxb1 — *Mycobacterium* phage Bxb1) (*Siphoviridae*, *L5-like viruses*): 130
–– D29 (D29 — *Mycobacterium* phage D29) (*Siphoviridae*, *L5-like viruses*): 130
–– GS4E (GS4E — *Mycobacterium* phage GS4E) (*Siphoviridae*, *L5-like viruses*): 130
–– I3 (I3 — *Mycobacterium* phage I3) (*Myoviridae*, *I3-like viruses*): 122, 124
–– L5 (L5 — *Mycobacterium* phage L5) (*Siphoviridae*, *L5-like viruses*): 122, 130
–– Leo (Leo — *Mycobacterium* phage Leo) (*Siphoviridae*, *L5-like viruses*): 130
–– minetti (minetti — *Mycobacterium* phage minetti) (*Siphoviridae*, *L5-like viruses*): 130
–– phi17 (Phi17 — *Mycobacterium* phage phi17) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
– микоплазм:
–– Br1 (Br1 — *Mollicutes* phage Br1) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– L3 (L3 — *Mollicutes* phage L3) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
–– P1 (P1 — *Mycoplasma* phage P1) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
–– C3 (C3 — *Mollicutes* phage C3) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
– морганелл MnP1 (MnP1 — *Morganella* phage MmP1) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 128
– пастерелл:
–– 22 (22 — *Pasteurella* phage 22) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
–– AU (AU — *Pasteurella* phage AU) (*Myoviridae*, *P2-like viruses*): 125
– прохлорококков P-SSP7 (P-SSP7 — *Prochlorococcus* phage P-SSP7) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
– псевдомонас:
–– 12S (12S — *Pseudomonas* phage 12S) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– 42 (42 — *Pseudomonas* phage 42) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– 119X (119X — *Pseudomonas* phage 119X) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
–– 201phi2-1 (201phi2-1 — *Pseudomonas* phage 201phi2-1) (*Myoviridae*, *PhiKZ-like viruses*): 125
–– 525 (525 — *Pseudomonas* phage 525) (*Podoviridae*, *P22-like viruses*): 128
–– B3 (B3 — *Pseudomonas* phage B3) (*Myoviridae*, *Mu-like viruses*): 124
–– B39 (B39 — *Pseudomonas* phage B39) (*Myoviridae*, *Mu-like viruses*): 124
–– D3112 (D3112 — *Pseudomonas* phage D3112) (*Myoviridae*, *Mu-like viruses*): 124
–– EL (EL — *Pseudomonas* phage EL) (*Myoviridae*, *PhiKZ-like viruses*): 125
–– F116 (F116 — *Pseudomonas* phage F116) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
–– gh-1 (gh-1 — *Pseudomonas* phage gh-1) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 128
–– Lin68 (Lin68 — *Pseudomonas* phage Lin68) (*Myoviridae*, *PhiKZ-like viruses*): 125
–– LIT1 (LIT1 — *Pseudomonas* phage LIT1) (*Podoviridae*, *N4-like viruses*): 128
–– LKA1 (LKA1 — *Pseudomonas* phage LKA1) (*Podoviridae*, *PhiKMV-like viruses*): 128
–– LKA16 (LKA16 — *Pseudomonas* phage LKA16) (*Podoviridae*, *PhiKMV-like viruses*): 128
–– LUZ19 (LUZ19 — *Pseudomonas* phage LUZ19) (*Podoviridae*, *PhiKMV-like viruses*): 128
–– LUZ24 (LUZ24 — *Pseudomonas* phage LUZ24) (*Podoviridae*, *LUZ24-like viruses*): 122, 128
–– LUZ7 (LUZ7 — *Pseudomonas* phage LUZ7) (*Podoviridae*, *N4-like viruses*): 128
–– PaP3 (PaP3 — *Pseudomonas* phage PaP3) (*Podoviridae*, *LUZ24-like viruses*): 128
–– PB-1 (PB-1 — *Pseudomonas* phage PB-1) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– phi-2 (phi-2 — *Pseudomonas* phage phi-2) (*Podoviridae*, *PhiKMV-like viruses*): 128
–– PhiCTX (PhiCTX — *Pseudomonas* phage PhiCTX) (*Myoviridae*, *P2-like viruses*): 125
–– phikF77 (phikF77 — *Pseudomonas* phage phikF77) (*Podoviridae*, *PhiKMV-like viruses*): 128
–– phiKMV (PhiKMV — *Pseudomonas* phage phiKMV) (*Podoviridae*, *PhiKMV-like viruses*): 122, 128
–– phiKZ (PhiKZ — *Pseudomonas* phage phiKZ) (*Myoviridae*, *PhiKZ-like viruses*): 128
–– PhiPLS27 (PhiPLS27 — *Pseudomonas* phage PhiPLS27) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 129
–– PhiPLS743 (PhiPLS743 — *Pseudomonas* phage PhiPLS743) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 129
–– phiW-14 (PhiW-14 — *Pseudomonas* phage phiW-14) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– PM69 (PM69 — *Pseudomonas* phage PM69) (*Myoviridae*, *Mu-like viruses*): 124

–– PP8 (PP8 — *Pseudomonas* phage PP8) (*Myoviridae*, *P1-like viruses*): 125
–– PS17 (PS17 — *Pseudomonas* phage PS17) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– PsP3 (PsP3 — *Pseudomonas* phage PsP3) (*Myoviridae*, *P2-like viruses*): 125
–– Psy9220 (Psy9220 — *Pseudomonas* phage Psy9220) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 129
–– PT2 (PT2 — *Pseudomonas* phage PT2) (*Podoviridae*, *PhiKMV-like viruses*): 128
–– PT5 (PT5 — *Pseudomonas* phage PT5) (*Podoviridae*, *PhiKMV-like viruses*): 128
– ральстоний RSB1 (RSB1 — *Ralstonia* phage RSB1) (*Podoviridae*, *PhiKMV-like viruses*): 128
– ризобиум:
–– 16-6-2 (16-6-2 — *Rhizobium* phage 16-6-2) (*Siphoviridae*, *Lambda-like viruses*): 130
–– 2 (2 — *Rhizobium* phage 2) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 128
–– CM1 (CM1 — *Rhizobium* phage CM1) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– CT4 (CT4 — *Rhizobium* phage CT4) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– m (m — *Rhizobium* phage m) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– phi2042 (Phi2042 — *Rhizobium* phage phi2042) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
–– Phi-gal-1/R (Phi-gal-1/R — *Rhizobium* phage Phi-gal-1/R) (*Myoviridae*, *P2-like viruses*): 125
–– WT1 (WT1 — *Rhizobium* phage WT1) (*Myoviridae*, *P2-like viruses*): 125
– розеобактерий SIO1 (SIO1 — *Roseobacter* phage SIO1) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
– сальмонелл:
–– 7-11 (7-11 — *Salmonella* phage 7-11) (*Podoviridae*, *Phieco32-like viruses*): 128
–– Eta15 (Eta15 — *Salmonella* phage epsilon15) (*Podoviridae*, *Epsilon15-like viruses*): 122, 127
–– Fels-2 (Fels-2 — *Salmonella* phage Fels-2) (*Myoviridae*, *P2-like viruses*): 125
–– HK620 (HK620 — *Salmonella* phage HK620) (*Podoviridae*, *P22-like viruses*): 128
–– PhiSG-JL2 (PhiSG-JL2 — *Salmonella* phage phiSG-JL2) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 129
–– ST64T (ST64T — *Salmonella* phage ST64T); фаг шигелл (Sf6 — *Shigella* phage Sf6) (*Podoviridae*, *P22-like viruses*): 128
– силицибактерий DSS3Phi2 (DSS3Phi2 — *Silicibacter* phage DSS3Phi2) (*Podoviridae*, *N4-like viruses*): 128
– синехококков:
–– P60 (P60 — *Synechococcus* phage P60) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
–– syn5 (syn5 — *Synechococcus* phage syn5) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
– стафилококков 44AHJD (44AHJD — *Staphylococcus* phage 44AHJD) (*Podoviridae*, *AHJD-like viruses*): 122, 127
– стрептококков:
–– 182 (182 — *Streptococcus* phage 182) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
–– 2BV (2BV — *Streptococcus* phage 2BV) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
–– C1 (C1 — *Streptococcus* phage C1) (*Podoviridae*, *AHJD-like viruses*): 127
–– Cp-1 (Cp-1 — *Streptococcus* phage Cp-1)(*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
–– Cvir (Cvir — *Streptococcus* phage Cvir) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
–– H39 (H39 — *Streptococcus* phage H39) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
– стрептомицетов:
–– phiBT1 (phiBT1 — *Streptomyces* phage phiBT1) (*Siphoviridae*, *PhiC31-like viruses*): 131
–– phiC31 (PhiC31 — *Streptomyces* phage phiC31) (*Siphoviridae*, *PhiC31-like viruses*): 131
–– R4 (R4 — *Streptomyces* phage R4) (*Siphoviridae*, *PhiC31-like viruses*): 131
–– RP2 (RP2 — *Streptomyces* phage RP2) (*Siphoviridae*, *PhiC31-like viruses*): 131
–– RP3 (RP3 — *Streptomyces* phage RP3) (*Siphoviridae*, *PhiC31-like viruses*): 131
–– SEA (SEA — *Streptomyces* phage SEA) (*Siphoviridae*, *PhiC31-like viruses*): 131
–– TG1 (TG1 — *Streptomyces* phage TG1) (*Siphoviridae*, *PhiC31-like viruses*): 131
–– VP5 (VP5 — *Streptomyces* phage VP5) (*Siphoviridae*, *PhiC31-like viruses*): 131
– сульфитобактерий EE36Phi1 (EE36Phi1 — *Sulfitobacter* phage EE36Phi1) (*Podoviridae*, *N4-like viruses*): 128
– формидиум:
–– Pf-WMP3 (Pf-WMP3 — *Phormidium* phage Pf-WMP3) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
–– Pf-WMP4 (Pf-WMP4 — *Phormidium* phage Pf-WMP4) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
– цианобактерий:
–– A-4(L) (A-4(L) — *Cyanobacteria* phage A-4(L)) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
–– AC-1 (AC-1 — *Cyanobacteria* phage AC-1) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
–– AS-1 (AS-1 — *Cyanobacteria* phage AS-1) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– LPP-1 (LPP-1 — *Cyanobacteria* phage LPP-1) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129

–– Ma-LMM01 (Ma-LMM01 — *Microcystis aeruginosa* phage Ma-LMM01) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– N1 (N1 — *Cyanobacteria* phage N1) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– S-6(L) (S-6(L) — *Cyanobacteria* phage S-6(L)) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– SM-1 (SM-1 — *Cyanobacteria* phage SM-1) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
– шигел SfV (SfV — Shigella phage SfV) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
– энтеробактерий:
–– 01 (01 — enterobacteria phage 01) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– 11F (11F — enterobacteria phage 11F) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– 13a (13a — enterobacteria phage 13a) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 128
–– 102 (102 — enterobacteria phage 102) (*Siphoviridae*, *T1-like viruses*): 131
–– 103 (103 — enterobacteria phage 103) (*Siphoviridae*, *T1-like viruses*): 131
–– 121 (121 — enterobacteria phage 121) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– 149 (IV) (149 — enterobacteria phage 149 (IV)) (*Siphoviridae*, *T5-like viruses*): 131
–– 150 (150 — enterobacteria phage 150) (*Siphoviridae*, *T1-like viruses*): 131
–– 16-19 (16-19 — enterobacteria phage 16-19) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– 168 (168 — enterobacteria phage 168) (*Siphoviridae*, *T1-like viruses*): 131
–– 174 (174 — enterobacteria phage 174) (*Siphoviridae*, *T1-like viruses*): 131
–– 186 (186 — enterobacteria phage 186) (*Myoviridae*, *P2-like viruses*): 125
–– 285P (285P — enterobacteria phage 285P) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 128
–– 299 (299 — enterobacteria phage 299) (*Myoviridae*, *P2-like viruses*): 125
–– 3 (3 — enterobacteria phage 3) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– 3T+ (3T+ — enterobacteria phage 3T+) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– 50 (50 — enterobacteria phage 50) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– 5845 (5845 — enterobacteria phage 5845) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– 66F (66F — enterobacteria phage 66F) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– 7480b (7480b — enterobacteria phage 7480b) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
–– 8893 (8893 — enterobacteria phage 8893) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– 9/0 (9/0 — enterobacteria phage 9/0) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– 9266 (9266 — enterobacteria phage 9266) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– PA-2 (PA-2 — enterobacteria phage PA-2) (*Siphoviridae*, *Lambda-like viruses*): 130
–– phiEco32 (PhiEco32 — enterobacteria phage phiEco32) (*Podoviridae*, *Phieco32-like viruses*): 122, 128
–– aeI (aeI — enterobacteria phage aeI) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– alpha1 (alpha1 — enterobacteria phage alpha1) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– b4 (b4 — enterobacteria phage b4) (*Siphoviridae*, *T1-like viruses*): 131
–– BA14 (BA14 — enterobacteria phage BA14) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 128
–– Beccles (Beccles — enterobacteria phage Beccles) (*Myoviridae*, *P2-like viruses*): 125
–– BF23 (BF23 — enterobacteria phage BF23) (*Siphoviridae*, *T5-like viruses*): 131
–– D20 (D20 — enterobacteria phage D20) (*Siphoviridae*, *T1-like viruses*): 131
–– DdV1 (DdV1 — enterobacteria phage DdV1) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– EcoDS1 (EcoDS1 — enterobacteria phage EcoDS1) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 128
–– Esc-7-11 (Esc-7-11 — enterobacteria phage Esc-7-11) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
–– F7 (F7 — enterobacteria phage F7) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– FC3-9 (FC3-9 — enterobacteria phage FC3-9) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– FD328 (FD328 — enterobacteria phage FD328) (*Siphoviridae*, *Lambda-like viruses*): 130
–– fg (fg — enterobacteria phage fg) (*Siphoviridae*, *T1-like viruses*): 131
–– H (H — enterobacteria phage H) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 128
–– Hi (Hi — enterobacteria phage Hi) (*Siphoviridae*, *T1-like viruses*): 131
–– HK022 (HK022 — enterobacteria phage HK022) (*Siphoviridae*, *Lambda-like viruses*): 130
–– HK97 (HK97 — enterobacteria phage HK97) (*Siphoviridae*, *Lambda-like viruses*): 130
–– IC-1 (IC-1 — enterobacteria phage IC-1) (*Siphoviridae*, *T1-like viruses*): 131
–– IV (IV — enterobacteria phage IV) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 128
–– j2 (j2 — enterobacteria phage j2) (*Myoviridae*, *P1-like viruses*): 125

–– K13 (K13 — enterobacteria phage K13) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– K1-5 (K1-5 — enterobacteria phage K1-5) (*Podoviridae*, *SP6-like viruses*): 128
–– K5 (K5 — enterobacteria phage K5) (*Podoviridae*, *SP6-like viruses*): 128
–– KE1 (KE1 — enterobacteria phage KE1) (*Podoviridae*, *SP6-like viruses*): 128
–– Kl9 (Kl9 — enterobacteria phage Kl9) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– L (L — enterobacteria phage L) (*Podoviridae*, *P22-like viruses*): 128
–– LP7 (LP7 — enterobacteria phage LP7) (*Podoviridae*, *P22-like viruses*): 128
–– MG40 (MG40 — enterobacteria phage MG40) (*Podoviridae*, *P22-like viruses*): 128
–– Mu (Mu — enterobacteria phage Mu) (*Myoviridae*, *Mu-like viruses*): 122, 124
–– N15 (N15 — enterobacteria phage N15) (*Siphoviridae*, *N15-like viruses*): 122, 131
–– P1 (P1 — enterobacteria phage P1) (*Myoviridae*, *P1-like viruses*): 122, 124
–– P2 (P2 — enterobacteria phage P2) (*Myoviridae*, *P2-like viruses*): 122, 125
–– P22 (P22 — enterobacteria phage P22) (*Podoviridae*, *P22-like viruses*): 128
–– PB (PB — enterobacteria phage PB) (*Siphoviridae*, *T5-like viruses*): 131
–– PEV2 (PEV2 — enterobacteria phage PEV2) (*Podoviridae*, *N4-like viruses*): 128
–– Phi1.2 (Phi1.2 — enterobacteria phage Phi1.2) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 128
–– phi92 (Phi92 — enterobacteria phage phi92) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– PhiI (PhiI — enterobacteria phage PhiI) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 128
–– PhiII (PhiII — enterobacteria phage PhiII) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 128
–– phiP27 (PhiP27 — enterobacteria phage phiP27) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– PhiW39 (PhiW39 — enterobacteria phage PhiW39) (*Myoviridae*, *P1-like viruses*): 124
–– Pk2 (Pk2 — enterobacteria phage Pk2) (*Myoviridae*, *P2-like viruses*): 125
–– PSA78 (PSA78 — enterobacteria phage PSA78) (*Podoviridae*, *P22-like viruses*): 128
–– PTB (PTB — enterobacteria phage PTB) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 129
–– R (R — enterobacteria phage R) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 129
–– RB42 (RB42 — enterobacteria phage RB42) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– RB43 (RB43 — enterobacteria phage RB43) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– RB49 (RB49 — enterobacteria phage RB49) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– RB69 (RB69 — enterobacteria phage RB69) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– San2 (San2 — enterobacteria phage San2) (*Siphoviridae*, *T5-like viruses*): 131
–– Sd (Sd — enterobacteria phage Sd) (*Podoviridae*, *N4-like viruses*): 128
–– SMB (SMB — enterobacteria phage SMB) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– SMP2 (SMP2 — enterobacteria phage SMP2) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– SP6 (SP6 — enterobacteria phage SP6) (*Podoviridae*, *SP6-like viruses*): 122, 128
–– SV14 (SV14 — enterobacteria phage SV14) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– T1 (T1 — enterobacteria phage T1) (*Siphoviridae*, *T1-like viruses*): 122, 131
–– T3 (T3 — enterobacteria phage T3) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 129
–– T4 (T4 — enterobacteria phage T4) (*Myoviridae*, *T4-like viruses*): 125
–– T5 (T5 — enterobacteria phage T5) (*Siphoviridae*, *T5-like viruses*): 131
–– T7 (T7 — enterobacteria phage T7) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 122, 128
–– ViI (ViI — enterobacteria phage ViI) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126
–– ViIII (ViIII — enterobacteria phage ViIII) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 129
–– W31 (W31 — enterobacteria phage W31) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 129
–– W8 (W8 — enterobacteria phage W8) (*Podoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 129
–– W-Phi (W-Phi — enterobacteria phage W-Phi) (*Myoviridae*, *P2-like viruses*): 125
–– WPK (WPK — enterobacteria phage WPK) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 129
–– Y (Y — enterobacteria phage Y) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 129
–– λ (λ — enterobacteria phage λ) (*Siphoviridae*, *Lambda-like viruses*): 123, 130, 131
–– φ80 (φ80 — enterobacteria phage φ80) (*Siphoviridae*, *Lambda-like viruses*): 130
– эрвиний Era103 (Era103 — *Erwinia phage* Era103) (*Podoviridae*, *SP6-like viruses*): 128
– эширихий:
–– K1F (K1F — *Escherichia* phage K1F) (*Podoviridae*, *T7-like viruses*): 128
–– N4 (N4 — *Escherichia coli* bacteriophage N4) (*Podoviridae*, *N4-like viruses*): 128
–– V10 (V10 — *Escherichia* phage phiV10) (*Podoviridae*, *Epsilon15-like viruses*): 128
–– V7 (V7 — *Escherichia coli* phage V7) (*Myoviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 126

Фараллон (FARV — Farallon virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 282
фиброматоза кроликов — см. фибромы кроликов: 180
фибромы:
– белок (SQFV — squirrel fibroma virus) (*Poxviridae*, *Leporipoxvirus*): 180
– зайцев (FIBV — hare fibroma virus) (*Poxviridae*, *Leporipoxvirus*): 180
– кроликов (RFV — rabbit fibroma virus) (*Poxviridae*, *Leporipoxvirus*): 180
Флексал (FLEV — Flexal virus) (*Arenaviridae*, *Arenavirus*): 271, 272, 794
флокса:
– B (PhlVB — Phlox virus B) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 263
– M (PhlVM — Phlox virus M) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 263
– S (PhlVS — Phlox virus S) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 263
Флокхаус (FHV — Flock House virus) (*Nodaviridae*, *Alphanodavirus*): 305–307, 496
Форекария (FORV — Forecariah virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 289
Форт-Морган (FMV — Fort Morgan virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*); синоним: вирус Багги-Крик: 338
Форт-Шерман (FSV — Fort Sherman virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284, 740
Фриджоле (FRIV — Frijoles virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 290
функии X (HVX — *Hosta* virus X) (*Alphaflexiviridae*, *Potexvirus*): 258
Хабаровск (KHABV — Khabarovsk virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 281, 796
Хазара (HAZV — Hazara virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 282
Хайлендс-Джи (HJV — Highlands J virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*): 338
Хантаан (HTNV — Hantaan virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 279–281, 293, 294, 367, 796, 797–800
Хартлэнд (HRTLV — Heartland virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 291
Хасан (KHAV — Khasan virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 291
Хатанга (KHTV — Khatanga virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286, 295, 368, 741–749
Хендра (HeV — Hendra virus) (*Paramyxoviridae*, *Henipavirus*): 189, 192, 360, 366, 368, 809–811, 924
химетоби P (HiPV — himetobi P virus) (*Dicistroviridae*, *Cripavirus*): 225, 227
хлороза капсикума (CaCV — *Capsicum* chlorosis virus) (*Bunyaviridae*, *Tospovirus*): 279
хлорозной карликовости кукурузы (MCDV — maize chlorotic dwarf virus) (*Secoviridae*, *Waikavirus*): 251, 253, 254
хлорозной крапчатости:
– гортензии (HCMoV — hydrangea chlorotic mottle virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262
– злаков (CCMoV — cereal chlorotic mottle virus) (*Rhabdoviridae*, *Nucleorhabdovirus*): 198
– персика (PCMoV — peach chlorotic mottle virus) (*Betaflexiviridae*, *Foveavirus*): 263
хлорозной пятнистости:
– батата (SPCFV — sweet potato chlorotic fleck virus) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 263
– листьев яблони (ACLSV — apple chlorotic leaf spot virus) (*Betaflexiviridae*, *Trichovirus*): 256, 263
– томатов (TCSV — tomato chlorotic spot virus) (*Bunyaviridae*, *Tospovirus*): 292
хлорозных прожилок:
– колоказии (TaVCV — taro vein chlorosis virus) (*Rhabdoviridae*, *Nucleorhabdovirus*): 198
– пшеницы (WCSV — wheat chlorotic streak virus) — см. жёлтой полосатой мозаики ячменя: 197
Хобар-Горг (CGV — Chobar Gorge virus) (*Reoviridae*, *Orbivirus*): 318
Хоккайдо (HOKV — Hokkaido virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 280, 796
хризантем B (CVB — chrysanthemum virus B) (*Betaflexiviridae*, *Carlavirus*): 262
хромово-жёлтой мозаики винограда (GCMV — grapevine chrome mosaic virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*): 250, 253
Хуан-Диас (JDV — Juan Diaz virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 286
Хуаянгшан (SFTSV — Huaiyangshan virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 291
Худжанд (KHUV — Khujand virus) (*Rhabdoviridae*, *Lyssavirus*): 198
Хунин (JUNV — Junin virus) (*Arenaviridae*, *Arenavirus*): 271, 272, 794
Хурдун (KHURV — Khurdun virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 288
Хьюз (HUGV — Hughes virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 282
Хэнаньской лихорадки (HNFV — Henan fever virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 291
цикадок *Homalodisca coagulata* 1 (HoCV-1 — *Homalodisca coagulata* virus 1) (*Dicistroviridae*, *Cripavirus*): 225, 227
циповирус:
– 1 (CPV-1 — cypovirus 1) (*Reoviridae*, *Cypovirus*); синоним: циповирус *Bombyx mori*: 317
– 2 (CPV-2 — cypovirus 2) (*Reoviridae*, *Cypovirus*); синоним: циповирус *Aglais urticae*: 317
– 3 (CPV-3 — cypovirus 3) (*Reoviridae*, *Cypovirus*); синоним: циповирус *Anaitis plagiata*: 317
– 4 (CPV-4 — cypovirus 4) (*Reoviridae*, *Cypovirus*); синоним: циповирус *Antheraea assamensis*: 317
– 5 (CPV-5 — cypovirus 5) (*Reoviridae*, *Cypovirus*); синоним: циповирус *Euxoa scandens*: 317

– 6 (CPV-6 — cypovirus 6) (*Reoviridae*, *Cypovirus*); синоним: циповирус *Aglais urticae*: 317
– 7 (CPV-7 — cypovirus 7) (*Reoviridae*, *Cypovirus*); синоним: циповирус *Mamestra brassicae*: 317
– 8 (CPV-8 — cypovirus 8) (*Reoviridae*, *Cypovirus*); синоним: циповирус *Abraxas grossulariata*: 317
– 9 (CPV-9 — cypovirus 9) (*Reoviridae*, *Cypovirus*); синоним: циповирус *Agrotis segetum*: 317
– 10 (CPV-10 — cypovirus 10) (*Reoviridae*, *Cypovirus*); синоним: циповирус *Aporophyla lutulenta*: 317
– 11 (CPV-11 — cypovirus 11) (*Reoviridae*, *Cypovirus*); синоним: циповирус *Heliothis armigera*: 317
– 12 (CPV-12 — cypovirus 12) (*Reoviridae*, *Cypovirus*); синоним: циповирус *Autographa gamma*: 317
– 13 (CPV-13 — cypovirus 13) (*Reoviridae*, *Cypovirus*); синоним: циповирус *Polistes hebraeus*: 317
– 14 (CPV-14 — cypovirus 14) (*Reoviridae*, *Cypovirus*); синоним: циповирус *Lymantria dispar*: 317
– 15 (CPV-15 — cypovirus 15) (*Reoviridae*, *Cypovirus*); синоним: циповирус *Trichoplusia ni*: 317
– 16 (CPV-16 — cypovirus 16) (*Reoviridae*, *Cypovirus*); синоним: циповирус *Choristoneura fumiferana*: 317
– *Abraxas grossulariata* (AgCPV — *Abraxas grossulariata* cypovirus) — см. циповирус 8: 317
– *Aglais urticae* (AuCPV — *Aglais urticae* cypovirus) — см. циповирус 2: 317
– *Aglais urticae* (AuCPV — *Aglais urticae* cypovirus) — см. циповирус 6: 317
– *Agrotis segetum* (AsCPV — *Agrotis segetum* cypovirus) — см. циповирус 9: 317
– *Anaitis plagiata* (ApCPV — *Anaitis plagiata* cypovirus) — см. циповирус 3: 317
– *Antheraea assamensis* (AaCPV — *Antheraea assamensis* cypovirus) — см. циповирус 4: 317
– *Aporophyla lutulenta* (AlCPV — *Aporophyla lutulenta* cypovirus) — см. циповирус 10: 317
– *Bombyx mori* (BmCPV — *Bombyx mori* cypovirus) — см. циповирус 1: 317
– *Euxoa scandens* (EsCPV — *Euxoa scandens* cypovirus) — см. циповирус 5: 317
– *Heliothis armigera* (AgCPV — *Autographa gamma* cypovirus) — см. циповирус 12: 317
– *Heliothis armigera* (HaCPV — *Heliothis armigera* cypovirus) — см. циповирус 11: 317
– *Lymantria dispar* (LdCPV — *Lymantria dispar* cypovirus) — см. циповирус 14: 317
– *Mamestra brassicae* (MbCPV — *Mamestra brassicae* cypovirus) — см. циповирус 7: 317
– *Polistes hebraeus* (PhCPV — *Polistes hebraeus* cypovirus) — см. циповирус 13: 317
– *Trichoplusia ni* (TnCPV — *Trichoplusia ni* cypovirus) — см. циповирус 15: 317
– *Choristoneura fumiferana* (CfCPV — *Choristoneura fumiferana* cypovirus) — см. циповирус 16: 317
цирковирус:
– голубей (PiCV — pigeon circovirus) (*Circoviridae*, *Circovirus*): 186, 1071
– гусей (GoCV — goose circovirus) (*Circoviridae*, *Circovirus*): 186, 1071
– зябликов (FiCV — finch circovirus) (*Circoviridae*, *Circovirus*): 186, 1071
– канареек (CaCV — canary circovirus) (*Circoviridae*, *Circovirus*): 186, 1071
– лебедей (SwCV — swan circovirus) (*Circoviridae*, *Circovirus*): 186, 1071
– свиней:
–– 1 (PCV-1 — porcine circovirus 1) (*Circoviridae*, *Circovirus*): 186–188, 833–838
–– 2 (PCV-2 — porcine circovirus 2) (*Circoviridae*, *Circovirus*): 186–188, 827, 833–838
– скворцов (CtCV — starling circovirus) (*Circoviridae*, *Circovirus*): 186, 1071
– уток (DuCV — duck circovirus) (*Circoviridae*, *Circovirus*): 186, 1071
– чаек (GuCV — gull circovirus) (*Circoviridae*, *Circovirus*): 186, 1071
цитомегаловирус:
– африканских зелёных мартышек (AGMCMV — African green monkey cytomegalovirus) — см. герпесвирус мартышек 5: 140
– крыс, штамм Англия (RCMV-Eng — rat cytomegalovirus, England strain) — см. герпесвирус мышей 8: 142
– крыс, штамм Маастрихт (RCMV-Maa — rat cytomegalovirus, Maastricht strain) — см. герпесвирус мышей 2: 142
– макак-резус (RMCMV — rhesus monkey cytomegalovirus) — см. герпесвирус макак 3: 142
– морских свинок (GPCMV — guinea pig cytomegalovirus) — см. герпесвирус свинковых грызунов 2: 141
– мышей (MCMV — Mouse cytomegalovirus) — см. герпесвирус мышей 1: 141
– обезьян (SCMV — simian cytomegalovirus) — см. герпесвирус мартышек 5: 142
– обезьян-саймири (SMCMV — squirrel monkey cytomegalovirus) — см. герпесвирус саймири 3: 142
– свиней (PCMV — pig cytomegalovirus) — см. герпесвирус свиней 2: 142
– человека (ЦМВ) (HCMV — human cytomegalovirus) — см. герпесвирус человека 5: 140, 141, 362, 365, 377–379, 389–391, 395–397, 402, 430, 442, 490, 491, 602, 613, 615–620, 622, 627, 649, 664, 822, 1054
– шимпанзе (ChCMV — Chimpanzee cytomegalovirus) — см. герпесвирус шимпанзе 2: 140
Чагрес (CHSV — Chagres virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 290, 756, 757
чайной пяденицы (EoV — *Ectropis obliqua* virus) (*Iflaviviridae*, *Iflavirus*); синоним: пикорнаподобный вирус чайной пяденицы: 228, 229

Чангинола (CGLV — Changuinola virus) (*Reoviridae*, *Orbivirus*): 318
Чандипура (CHPV — Chandipura virus) (*Rhabdoviridae*, *Vesiculovirus*): 198, 757
Чапаре (CHAV — Chapare virus) (*Arenaviridae*, *Arenavirus*): 271, 273, 794
Ченуда (CNUV — Chenuda virus) (*Reoviridae*, *Orbivirus*): 318
чёрной кольцевой пятнистости картофеля (PBRSV — potato black ringspot virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*): 251, 253
чернополосатой карликовости риса (RBSDV-ZJ — rice black streaked dwarf virus) (*Reoviridae*, *Fijivirus*): 316
чёрных жуков (BBV — black beetle virus) (*Nodaviridae*, *Alphanodavirus*): 305–307
чёрных кругов томата (TBRV — tomato black ring virus) (*Secoviridae*, *Nepovirus*); синонимы: вирусы кольцевой пятнистости бобов, кольцевой пятнистости латука-салата: 250, 251, 253
чёрных маточников (BQCV — black queen cell virus) (*Dicistroviridae*, *Cripavirus*): 225, 227, 1135
чёрных полос грецкого ореха (WaBLV — walnut black line virus) — см. скручивания листьев вишни: 250
чеснока:
– A (GarVA — garlic virus A) (*Alphaflexiviridae*, *Allexivirus*): 258
– B (GarVB — garlic virus B) (*Alphaflexiviridae*, *Allexivirus*): 258
– C (GarVC — garlic virus C) (*Alphaflexiviridae*, *Allexivirus*): 258
– D (GarVD — garlic virus D) (*Alphaflexiviridae*, *Allexivirus*): 258
– E (GarVE — garlic virus E) (*Alphaflexiviridae*, *Allexivirus*): 258
Чизе (CHZV — Chize virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 291
чикунгунья (CHIKV — Chikungunya virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*): 72, 337, 338, 359, 367, 443, 446, 694, 696, 707–710
Чилибре (CHIV — Chilibre virus) (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*): 290
чилийский мегавирус (McV — megavirus chilensis) (*Mimiviridae*, *Mimivirus*): 166
Чим (CHIMV — Chim virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
чумы крупного рогатого скота (RPV — rinderpest virus) (*Paramyxoviridae*, *Morbillivirus*): 192, 865–869
чумы мелких жвачных (PPRV — peste-des-petits-ruminants virus) (*Paramyxoviridae*, *Morbillivirus*): 192, 904
чумы собак (CDV — canine distemper virus) (*Paramyxoviridae*, *Morbillivirus*): 192, 944–949
чумы тюленей (PDV — phocine distemper virus) (*Paramyxoviridae*, *Morbillivirus*): 192, 1031, 1037
Шамонда (SHAV — Shamonda virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287
Шарк-Ривер (SRV — Shark River virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287
Шмалленберг (SCHMV — Schmallenberg virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287, 877–878
Шокве (SHOV — Shokwe virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 284
шоколадности томата (ToChV — tomato chocolate virus) (*Secoviridae*, *Torradovirus*): 251
шотландского энцефаломиелита овец (ШЭО) (LIV — Louping ill virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 343, 765, 766, 1072
Шуни (SHUV — Shuni virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 288, 739, 740
Эбола (EBOV — Ebola virus) — см. эболавирус Заир: 106, 110, 118, 202, 204, 366–368, 392, 417, 430, 477, 805–807, 1044, 1046
эболавирус Заир (ZEBOV — Zaire ebolavirus) (*Filoviridae*, *Ebolavirus*); синоним: вирус Эбола: 106, 110, 118, 202, 204, 366–368, 392, 417, 430, 477, 805–807, 1044, 1046
Эверглейдс (EVEV — Everglades virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*): 338
Эдж-Хилл (EHV — Edge Hill virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 343, 736
экзантемы полости рта и конечностей — см. энтеровирус человека A: 509
эктромелии мышей (ECTV — ectromelia virus) (*Poxviridae*, *Orthopoxvirus*): 180, 1002, 1018–1021
Эльморо-Каньон (ELMCV — El Moro Canyon virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 281, 796
Эмбу (EMBUV — Embu virus) (*Poxviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 181
эндотелиотропный герпесвирус слонов (ElEHV — Elephant endotheliotropic herpesvirus) — см. герпесвирус слонов 1: 140
энзоотического лейкоза крупного рогатого скота — см. лейкоза крупного рогатого скота: 325, 866, 869–873
Энсида (ENSV — Enseada virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
энтерита гусей и мускусных утят (GMDEV — gosling and musky duckling enteritis virus) (*Parvoviridae*, *Parvovirus*); синоним: вирус болезни Держи: 173, 1120–1123
энтеровирус:
– 71 (EV-71 — enterovirus 71); синоним: экзантемы полости рта и конечностей — см. энтеровирус человека A: 235, 509
– 72 (EV-72 — enterovirus 72) — см. гепатита A: 242
– 8 свиней (PEV-8 — porcine enterovirus 8) — см. сапеловирус свиней: 242
– A свиней (PEV-A — porcine enterovirus A) — см. сапеловирус свиней: 239
– крупного рогатого скота (BEV — bovine enterovirus) (*Picornaviridae*, *Enterovirus*); серотипы: BEV-{A{1..4}, B{1..6}}: 235, 244, 245

– обезьян A (SEV-A — simian enterovirus A) (*Picornaviridae*, *Enterovirus*); серотипы: SEV-A1, A2V (бляшкообразующий вирус A-2); синонимы: обезьяний агент 4, обезьяний вирус {4, 28}: 237, 242, 244
– свиней B (PEV-B — porcine enterovirus B) (*Picornaviridae*, *Enterovirus*); серотипы: OEV (энтеровирус овец)-1, PEV-{9, 10, 14, 15}: 237, 244, 245
– свиней:
-- 1 (PEV-1 — porcine enterovirus 1) — см. тешенской болезни свиней 1: 221, 239, 242, 243, 245, 827, 855–857
-- 2 (PEV-2 — porcine enterovirus 2) — см. тешенской болезни свиней 2: 221, 239, 242, 245, 827, 855–857
-- 3 (PEV-3 — porcine enterovirus 3) — см. тешенской болезни свиней 3: 221, 239, 242, 245, 827, 855–857
-- 4 (PEV-4 — porcine enterovirus 4) — см. тешенской болезни свиней 4: 221, 239, 242, 245, 827, 855–857
-- 5 (PEV-5 — porcine enterovirus 5) — см. тешенской болезни свиней 5: 221, 239, 242, 245, 827, 855–857
-- 6 (PEV-6 — porcine enterovirus 6) — см. тешенской болезни свиней 6: 221, 239, 242, 245, 827, 855–857
-- 7 (PEV-7 — porcine enterovirus 7) — см. тешенской болезни свиней 7: 221, 239, 242, 245, 827, 855–857
-- 8 (PEV-8 — porcine enterovirus 8) — см. сапеловирус свиней 1: 221, 239, 242, 245, 827, 855–857
-- 11 (PEV-11 — porcine enterovirus 11) — см. тешенской болезни свиней 8: 221, 239, 242, 245, 827, 855–857
-- 12 (PEV-12 — porcine enterovirus 12) — см. тешенской болезни свиней 9: 221, 239, 242, 245, 827, 855–857
-- 13 (PEV-13 — porcine enterovirus 13) — см. тешенской болезни свиней 10: 221, 239, 242, 245, 827, 855–857
– человека:
-- A (HEV-A — human enterovirus A) (*Picornaviridae*, *Enterovirus*); серотипы: энтеровирус бабуинов A13 (BA13 — baboon enterovirus A13), CV (вирус Коксаки)-A{2..8, 10, 12, 14, 16}, EV (энтеровирус)-A{71, 76, 89..92, 114, 119}, SV {19, 43, 46}: 104, 109, 114, 147, 235, 241, 362, 365, 442, 506–509
-- B (HEV-B — human enterovirus B) (*Picornaviridae*, *Enterovirus*); серотипы: CV (вирус Коксаки)-{A9, B{1..6, 9}}, ECHO-{1..7, 9, 11..21, 24..27, 29..33}, EV-B{69, 73..75, 77..88, 93, 97, 98, 100, 101, 106, 107, 110}, EV (энтеровирус)-SA5 (обезьяний инфекционный агент 5): 104, 109, 114, 235, 242, 243, 245, 506–514
-- C (HEV-C — human enterovirus C) (*Picornaviridae*, *Enterovirus*); серотипы: CV (вирус Коксаки)-A{1, 11, 13, 17, 19..22, 24}, EV (энтеровирус)-C{95, 96, 99, 102, 104, 105, 109, 113, 116}, PV (вирус полиомиелита)-{1..3}: 221, 236, 242, 243, 245, 501–509
-- D (HEV-D — human enterovirus D) (*Picornaviridae*, *Enterovirus*); серотипы: EV (энтеровирус)-D{68, 70, 94, 111, 120}: 236, 242, 506–509, 512, 597
этомопоксвирус:
– *Acrobasis zelleri* (AZEV — *Acrobasis zelleri* entomopoxvirus) (*Poxviridae*, *Betaentomopoxvirus*): 180
– *Aedes aegypti* (AAEV — *Aedes aegypti* entomopoxvirus) (*Poxviridae*, *Gammaentomopoxvirus*): 180
– *Amsacta moorei* (AMEV — *Amsacta moorei* entomopoxvirus) (*Poxviridae*, *Betaentomopoxvirus*): 180, 181
– *Anomala cuprea* (ACEV — *Anomala cuprea* entomopoxvirus) (*Poxviridae*, *Alphaentomopoxvirus*): 179
– *Aphodius tasmaniae* (ATEV — *Aphodius tasmaniae* entomopoxvirus) (*Poxviridae*, *Alphaentomopoxvirus*): 179
– *Arphia conspersa* (ACOEV — *Arphia conspersa* entomopoxvirus) (*Poxviridae*, *Betaentomopoxvirus*): 180
– *Camptochironomus tentans* (CTEV — *Camptochironomus tentans* entomopoxvirus) (*Poxviridae*, *Gammaentomopoxvirus*): 180
– *Chironomus attenuatus* (CAEV — *Chironomus attenuatus* entomopoxvirus) (*Poxviridae*, *Gammaentomopoxvirus*): 180
– *Chironomus luridus* (CLEV — *Chironomus luridus* entomopoxvirus) (*Poxviridae*, *Gammaentomopoxvirus*): 180
– *Chironomus plumosus* (CPEV — *Chironomus plumosus* entomopoxvirus) (*Poxviridae*, *Gammaentomopoxvirus*): 180
– *Choristoneura biennis* (CBEV — *Choristoneura biennis* entomopoxvirus) (*Poxviridae*, *Betaentomopoxvirus*): 180
– *Choristoneura conflicta* (CCEV — *Choristoneura conflicta* entomopoxvirus) (*Poxviridae*, *Betaentomopoxvirus*): 180
– *Choristoneura diversuma* (CDEV — *Choristoneura diversuma* entomopoxvirus) (*Poxviridae*, *Betaentomopoxvirus*): 180
– *Choristoneura fumiferana* (CFEV — *Choristoneura fumiferana* entomopoxvirus) (*Poxviridae*, *Betaentomopoxvirus*): 180
– *Chorizagrotis auxiliars* (CXEV — *Chorizagrotis auxiliars* entomopoxvirus) (*Poxviridae*, *Betaentomopoxvirus*): 180
– *Demodema boranensis* (DBEV — *Demodema boranensis* entomopoxvirus) (*Poxviridae*, *Alphaentomopoxvirus*): 179
– *Dermolepida albohirtum* (DAEV — *Dermolepida albohirtum* entomopoxvirus) (*Poxviridae*, *Alphaentomopoxvirus*): 179

– *Figulus subleavis* (FSEV — *Figulus subleavis* entomopoxvirus) (*Poxviridae*, *Alphaentomopoxvirus*): 179
– *Geotrupes sylvaticus* (GSEV — *Geotrupes sylvaticus* entomopoxvirus) (*Poxviridae*, *Alphaentomopoxvirus*): 179
– *Goeldichironomus haloprasimus* (GHEV — *Goeldichironomus haloprasimus* entomopoxvirus) (*Poxviridae*, *Gammaentomopoxvirus*): 180
– *Heliothis armigera* (HAVE — *Heliothis armigera* entomopoxvirus) (*Poxviridae*, *Betaentomopoxvirus*): 180
– *Locusta migratoria* (LMEV — *Locusta migratoria* entomopoxvirus) (*Poxviridae*, *Betaentomopoxvirus*): 180
– *Melolontha melolontha* (MMEV — *Melolontha melolontha* entomopoxvirus) (*Poxviridae*, *Alphaentomopoxvirus*): 179
– *Oedaleus senigalensis* (OSEV — *Oedaleus senigalensis* entomopoxvirus) (*Poxviridae*, *Betaentomopoxvirus*): 180
– *Operophtera brumata* (OBEV — *Operophtera brumata* entomopoxvirus) (*Poxviridae*, *Betaentomopoxvirus*): 180
– *Schistocera gregaria* (SGEV — *Schistocera gregaria* entomopoxvirus) (*Poxviridae*, *Betaentomopoxvirus*): 180

эцефалита:
– баррамунди (LcEV — *Lates calcarifer* encephalitis virus) (*Nodaviridae*, *Alphanodavirus*): 306
– долины Муррея (MVEV — Murray valley encephalitis virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*); синоним: вирус австралийского энцефалита: 341, 342, 694, 718, 924, 1068, 1073
– каменных окуней (DlEV — *Dicentrarchus labrax* encephalitis virus) (*Nodaviridae*, *Alphanodavirus*): 306
– Сент-Луис (SLEV — St Louis encephalitis virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 342, 417, 694, 696, 716, 717, 1069, 1073

энцефаломиелита птиц (AEV — avian encephalomyelitis virus) (*Picornaviridae*, *Tremovirus*): 221, 239, 245, 1068, 1072

энцефаломиокардита:
– 1 (EMCV-1 — encephalomyocarditis virus 1) (*Picornaviridae*, *Cardiovirus*); синоним: вирусы Менго, мышей Эльберфельд, Колумбия-SK: 221, 233, 244, 245, 529
– 2 (EMCV-2 — encephalomyocarditis virus 2) (*Picornaviridae*, *Cardiovirus*): 221, 234, 244, 245, 529

эпидемического паротита (MuV — mumps virus) (*Paramyxoviridae*, *Rubulavirus*); синоним: вирус свинки: 189, 193, 361, 363, 364, 366, 380, 400, 402, 443, 446, 634–638

эпидермальной гиперплазии Уолли 1 (WEHV-1 — Walleye epidermal hyperplasia virus 1) (*Retroviridae*, *Epsilonretrovirus*): 325

эпидермальной гиперплазии Уолли 2 (WEHV-2 — Walleye epidermal hyperplasia virus 2) (*Retroviridae*, *Epsilonretrovirus*): 325

эпизоотического некроза гематопоэтических клеток (EHNV — epizootic haematopoietic necrosis virus) (*Iridoviridae*, *Ranavirus*): 164

эпизоотической геморрагической болезни — см. синего языка: 318, 864, 866, 868, 896–898, 904, 922, 923

эпизоотической геморрагической лихорадки (EHDV — epizootic hemorrhagic disease virus) (*Reoviridae*, *Orbivirus*): 318, 866, 896

эпизоотической диареи свиней (PEDV — porcine epidemic diarrhea virus) (*Coronaviridae*, *Alphacoronavirus*): 211, 827

эпизоотической эпителиотропной болезни лососёвых (EEDV — epizootic epitheliotropic disease virus) — см. герпесвирус лососёвых 3: 136

Эпштейна–Барр (EBV — Epstein–Barr virus) — см. герпесвирус человека 4: 105, 109, 114, 140, 359, 360, 612–614

Эпштейна–Барр-подобный вирус:
– африканских зелёных мартышек (AGMEBV — African green monkey EBV-like virus) — см. герпесвирус мартышек 14: 140
– макак-резус (REBV — rhesus EBV-like herpesvirus) — см. герпесвирус макак 4: 142

Эрве (ERVEV — Erve virus) (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*): 282

Эрет (ERETV — Eret virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287

Эспирито-Санто (ESV — Espirito Santo virus) (*Birnaviridae*, *Entomobirnavirus*): 277, 278

Эстеро-Реал (ERV — Estero Real virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287

Эубинанджи (EUBV — Eubenangee virus) (*Reoviridae*, *Orbivirus*): 318

эфемерной лихорадки крупного рогатого скота (BEFV — bovine ephemeral fever virus) (*Rhabdoviridae*, *Ephemerovirus*): 189, 198, 902–903

эховирус:
– 8 (ECHO-8) — см. энтеровирус человека B / ECHO-1: 242, 360
– 10 (ECHO-10) — см. ортореовирус млекопитающих 1: 242
– 22 (ECHO-22) — см. парэховирус человека 1: 238, 242
– 23 (ECHO-23) — см. парэховирус человека 2: 238, 242
– 28 (ECHO-28) — см. риновирус человека A1: 242

Югра (JUGV — Jugra virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 343

южных морских слонов (SESV — Southern elephant seal virus) (*Togaviridae*, *Alphavirus*): 337, 339

Юкейпа (YUCV — Yucaipa virus) — см. парамиксовирус птиц 2: 192

Юкосе (YOKV — Yokose virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 344

Юннань — см. орбивирус Юннань: 319

Юньань (YUJV — Yuanjiang virus) (*Bunyaviridae*, *Hantavirus*): 281

Ютиапа (JUTV — Jutiapa virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 344
Яба-7 (Y7V — Yaba-7 virus) (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*): 287
ядерного полиэдроза:
– *Aedes sollicitans* (AesoNPV — *Aedes sollicitans* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Deltabaculovirus*): 156
– *Buzura suppressaria* (BuzuNPV — *Buzura suppressaria* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 154
– *Culex nigripalpus* (CuniNPV — *Culex nigripalpus* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Deltabaculovirus*): 156
– *Uranotaenia sapphrinia* (UrsaNPV — *Uranotaenia sapphrinia* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Deltabaculovirus*): 156
– азиатской хлопковой совки (SpltNPV — *Spodoptera litura* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 155
– американской белой бабочки (HycuNPV — *Hyphantria cunea* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 154
– восточной луговой совки (LeseNPV — *Leucania separata* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 154
– елового пилильщика (GiheNPV — *Gilpinia hercyniae* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Gammabaculovirus*): 156
– калифорнийской совки (AcNPV — *Autographa californica nucleopolyhedrovirus*): 154
– китайского дубового шелкопряда (AnpeNPV — *Antheraea pernyi* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 154
– крапчатой волнянки (OrleNPV — *Orgyia leucostigma* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 155
– кручёной листовёртки (AdhoNPV — *Adoxophyes honmai* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 154
– латуковой совки A (MacoNPV-A — *Mamestra configurata* nucleopolyhedrovirus A) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 155
– латуковой совки B (MacoNPV-B — *Mamestra configurata* nucleopolyhedrovirus B) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 155
– новозеландской листовёртки (EppoNPV — *Epiphyas postvittana* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 154
– озимой совки (AgseNPV — *Agrotis segetum* nucleopolyhedrovirus A) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 154
– паслёновой металловидки (ChchNPV — *Chrysodeixis chalcites* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 154
– пёстрой маруки (MaviNPV — *Maruca vitrata* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 154
– пихтового пилильщика (NeabNPV — *Neodiprion abietis* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Gammabaculovirus*): 156
– полосатого клаписа (ClbiNPV — *Clanis bilineata* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 154
– розоцветной листовёртки (ChroNPV — *Choristoneura rosaceana* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 154
– рыжего соснового пилильщика (NeseNPV — *Neodiprion sertifer* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Gammabaculovirus*): 156
– светлой металловидки (ThorNPV — *Thysanoplusia orichalcea* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 155
– серого тонкопряда (WisiNPV — *Wiseana signata* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 155
– серой металловидки (TnSNPV — *Trichoplusia ni* single nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 155
– сетчатого экотрописа (EcobNPV — *Ecotropis obliqua* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 154
– сетчатой листовёртки (AdorNPV — *Adoxophyes orana* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 154
– совки-ипсилон (AgipNPV — *Agrotis ipsilon* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 154
– сосновой совки (PaflNPV — *Panolis flammea* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 155
– тутового шелкопряда (BmNPV — *Bombyx mori* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 154
– хлопковой совки (HearNPV — *Heliocoverpa armigera* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 154
– хлопчатниковой совки (SpliNPV — *Spodoptera littoralis* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 155
– чёрно-жёлтого пилильщика (NeleNPV — *Neodiprion lecontei* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Gammabaculovirus*): 156
– чёрной хлопковой совки (HzSNPV — *Helicoverpa zea* single nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 154
– японской златогузки (EupsNPV — *Euproctis pseudoconspersa* nucleopolyhedrovirus) (*Baculoviridae*, *Alphabaculovirus*): 154
язвенного мамилита крупного рогатого скота (BoMV — bovine mammillitis virus) — см. герпесвирус крупного рогатого скота 2: 140
Якаба (YACV — Yacaaba virus) (*Bunyaviridae*, неклассифицирован до уровня рода): 292
ямчатости ствола:

– нандины (NSPV — *Nandina* stem pitting virus) (*Betaflexiviridae*, *Capillovirus*): 262, 266
– яблони (ASPV — apple stem pitting virus) (*Betaflexiviridae*, *Foveavirus*): 256, 263
японского энцефалита (ЯЭ) (JEV — Japanese encephalitis virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 32, 72, 342, 476, 719–721, 827, 924, 1069, 1072
Яунде (YAOV — Yaounde virus) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 342
ящура (FMDV — foot-and-mouth disease virus) (*Picornaviridae*, *Aphtovirus*): 30, 86, 221, 233, 243–246, 304, 508, 512, 864, 866, 868, 877–881, 987, 988
Aedes flavivirus (AEFV — *Aedes flavivirus*) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 344
B-вирус (B-V — B-virus) — см. герпесвирус макак 1: 140
Culex flavivirus (CXFV — *Culex flavivirus*) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*): 344
RT (RTPV — RT virus) — см. парвовирус крыс: 172
SV-12 (simian virus 12 — обезьяний вирус 12) (*Polyomaviridae*, *Polyomavirus*): 185, 1048
X *Botrytis cinerea* грибов серой гнили (BotVX — *Botrytis* virus X) (*Alphaflexiviridae*, *Botrexvirus*): 256, 258, 268

Научное издание

РУКОВОДСТВО ПО ВИРУСОЛОГИИ

ВИРУСЫ И ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Под редакцией академика РАН *Д.К. Львова*

Главный редактор *А.С. Петров*

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 77.99.60.953.Д.000945.01.10 от 21.01.2010 г.

Подписано в печать 06.11.13. Формат 84 × 108/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Petersburg».
Объем 75 печ. л. Тираж 2000 экз. Заказ №

ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»
119048, Москва, ул. Усачева, д. 62, стр. 1, оф. 6
Тел./факс: (499)245-45-55

e-mail: miapubl@mail.ru; http://www.medagency.ru
Интернет-магазин: www.medkniga.ru
Книга почтой на Украине: а/я 4539, г. Винница, 21037
E-mail: maxbooks@svitonline.com
Телефоны: +380688347389, 8(0432)660510

Отпечатано в ОАО «Тверской полиграфический комбинат»
170024, г. Тверь, проспект Ленина, д. 5

ISBN 978-5-9986-0145-3