

48. Rasmussen L., Morris S., Hamed K. et al. Human cytomegalovirus DNA is present in CD45+ cells in semen from human immunodeficiency virus-infected patients. *J. Infect. Dis.* 1995; 171: 432–6.
49. Rinaldo C.R.Jr., Kingsley L.A., Lyter D.W. et al. Excretion of cytomegalovirus in semen associated with HTLV-III seropositivity in asymptomatic homosexual men. *J. Med. Virol.* 1986; 20: 17–22.
50. Satie A.P., Mazaud-Guittot S., Seif I. et al. Excess type I interferon signaling in the mouse seminiferous tubules leads to germ cell loss and sterility. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (26): 23280–95.
51. Shen C., Chang S., Yang S. et al. Cytomegalovirus is present from semen of a population of men seeking fertility evaluation. *J. Infect. Dis.* 1994; 169: 222–3.
52. Sherman J.K., Morgan P.N. Effect of human semen on herpes-simplex virus-2. *Fertil. Steril.* 1989; 51: 186–9.
53. Spector S.A., Hirata K.K., Newman T. Identification of multiple cytomegalovirus strains in homosexual men with acquired immunodeficiency syndrome. *J. Infect. Dis.* 1984; 150: 953–6.
54. Tabrizi S.N., Skov S., Chandeying V. et al. Prevalence of sexually transmitted infections among clients of female commercial sex workers in Thailand. *Sex. Transm. Dis.* 2000; 21: 358–62.
55. Tebourbi L., Courtot A.M., Duchateau R. et al. Experimental inoculation of male mice with murine cytomegalovirus and effect on offspring. *Hum. Reprod.* 2001; 16: 2041–9.
56. Tebourbi L., Testart J., Cerutti I. et al. Failure to infect embryos after virus injection in mouse zygotes. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 760–4.
57. Wald A., Matson P., Ryncarz A. et al. Detection of herpes simplex virus DNA in semen of men with genital HSV-2 infection. *Sex. Transm. Dis.* 1999; 26: 1–3.
58. Witz C.A., Duan Y., Burns W.N. et al. Is a risk of cytomegalovirus transmission during in vitro fertilization with donated oocytes? *Fertil. Steril.* 1999; 71: 302–7.
59. Wrathall A.E., Simmons H.A., Van Soom A. Evaluation of risks of viral transmission to recipients of bovine embryos arising from fertilisation with virus-infected semen. *Theriogenology.* 2006; 65: 247–74.
60. Wu K.H., Zhou Q.K., Huang J.H. et al. Infection of cytomegalovirus and herpes simplex virus and morphology of the infected spermatogenic cells in infertile men. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2007; 13: 1075–9.

Поступила 31.05.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013
УДК: 578.824.11:578.5(470+571)

Е.М. Полещук¹, Г.Н. Сидоров^{1,3}, С.В. Гривенча²

Итоги изучения антигенного и генетического разнообразия вируса бешенства в популяциях наземных млекопитающих России

¹ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора; ²ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВПО «Омский государственный педагогический университет»

Выполнен аналитический обзор результатов изучения антигенного и молекулярно-генетического разнообразия вирусов бешенства, циркулирующих на территории России. В результате собственных исследований и анализа литературных данных в стране выявлена циркуляция двух филогенетических групп вирусов: арктической и космополитной. Арктическая группа вирусов объединяет подгруппы собственно арктических и арктически подобных вирусов, космополитная – центрально-российскую, северо-восточно-европейскую, степную и кавказскую подгруппы вирусов. Установлено, что деление на подгруппы соответствует географическому распространению вирусов.

Ключевые слова: *Россия, вирус бешенства, антигенные и молекулярно-генетические варианты*

A Summary of the Data about Antigenic and Genetic Diversity of Rabies Virus Circulating in the Terrestrial Mammals in Russia

E. M. Poleshchuk¹, G. N. Sidorov¹, S. V. Gribencha²

¹ Omsk Research Institute of Natural Foci Infections, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, Omsk, Russia; ² Ivanovsky Institute of Virology, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow, Russia; ³ Omsk State Pedagogical University, Omsk, Russia

The data about antigenic and molecular-genetic diversity of the rabies virus circulating in Russia are reviewed. Based on our studies and the literature data analysis circulation of two phylogenetic virus groups in Russia was revealed: Arctic and cosmopolitan. The Arctic group includes the subgroups of proper Arctic and Arctic-like viruses; the cosmopolitan – Central Russian, Northeastern European and steppe. It was found that the division into subgroups corresponded to the geographic distribution of rabies viruses.

Key words: *rabies, Russia, antigenic and genetic variants of rabies virus*

Введение

Долгое время вирус бешенства считался однородным в антигенном отношении. С конца 1970-х годов благодаря применению моноклональных антител [52] стали возможными изучение разнообразия антигенной структуры рода лиссавирусов, идентификация серотипов и

антигенных вариантов. Возможности изучения разнообразия лиссавирусов значительно возросли после расшифровки структуры генома и разработки методов молекулярного типирования [29].

Цель работы – провести обзор зарубежных и отечественных, в том числе собственных, исследований, даю-

Контактная информация:

Полещук Елена Михайловна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр.; e-mail: e-poleshuk@yandex.ru

ших возможность охарактеризовать пейзаж антигенных и генетических вариантов вируса бешенства наземных млекопитающих на территории России.

Аналитический обзор

Изучением антигенных особенностей вирусов бешенства, циркулирующих на территории России, занимались М.А. Селимов [20], М.А. Селимов и соавт. [21–23], А.Д. Ботвинкин [3], А.Д. Ботвинкин и соавт. [5–8], С.В. Грибенча [10], С.В. Грибенча и соавт. [11], И.В. Кузьмин и соавт. [12], М.А. Selimov и соавт. [50, 51], V.V. Khozinski и соавт. [35]. В этих работах впервые в стране были использованы моноклональные антитела к нуклеопротеиду панелей института Wistar (Филадельфия, США) [52], Центральной ветеринарной лаборатории Великобритании (CVL, Уэйбридж, Великобритания) [37] и Центра вирусных болезней животных (Тюбинген, Германия) [49].

А.Д. Ботвинкиным с коллективом отечественных и зарубежных авторов [5, 8, 27] было установлено, что на территории России среди наземных млекопитающих распространены штаммы вирусов только серотипа 1. По классификации Международного комитета по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV Master Species List 2009 – v10 (9th Report)) это вид *Rabies virus* (RABV, вид классического бешенства), соответствующий генотипу 1.

Этими же авторами [2, 4, 5, 8, 27, 51] на территории страны среди летучих мышей (рукокрылых) была установлена циркуляция вирусов серотипов 1 и 5. Серотип 5 в настоящее время соответствует виду *European bat lyssavirus-1* (EBLV-1, лиссавирус европейских летучих мышей 1-го типа). В России вирус этого генотипа был впервые выделен в 1985 г. от девочки, укушенной летучей мышью, в Белгороде (рис.1) [51].

К 2003 г. среди рукокрылых России была установлена циркуляция двух новых вирусов с оригинальными генотипами. На основании приоритетных работ российских исследователей Международный комитет по таксономии вирусов (ICTV Master Species List 2009 – v10 (9th Report)) в 2009 г. присвоил им статус видов. Это «Иркут» (*Irkut virus*), выделенный А.Д. Ботвинкиным от трубконоса сибирского *Murina leucogaster* в Восточной Сиби-

ри (Иркутск) и Западно-Кавказский лиссавирус летучих мышей (*West Caucasian bat virus*), обнаруженный нами у длиннокрыла обыкновенного *Miniopterus schreibersii* в Краснодарском крае [15, 26, 41–43, 45]. В 2007 г. в Приморском крае от погибшей женщины, укушенной летучей мышью (вид ?), был выделен штамм «Озерное», аналогичный вирусу Irkut [13]. Это второй случай гибели людей от бешенства после укусов летучими мышами в стране и третий случай выделения лиссавирусов «не серотипа 1» на территории России.

Среди представителей вирусов серотипа 1, циркулирующих среди наземных млекопитающих России, было выявлено 9 антигенных вариантов [3, 5]. При этом антигенный вариант 1 характеризовался ограниченным географическим распространением. Он был обнаружен только в центральной части России – в Тульской, Брянской, Калужской областях. Вирусы варианта 2, а также группа 1/2 имели очень широкое распространение и обнаруживались практически на всех территориях России. Варианты 3, 4, 5 были выделены на северо-западе страны в Псковской, Ленинградской, Калининградской областях. Дополнительно вариант 3 был найден на севере азиатской части России (Якутия), 5 – в Восточной Сибири (Забайкальский край). Варианты 6, 8 циркулировали на Урале и в Сибири. Дополнительно вариант 6 найден в центральной части России. Вариант 8 преобладал на юге страны (Краснодарский и Ставропольский края, Ростовская область). Вариант 7 обнаружен на северо-востоке Сибири, вариант 9 – в Тыве.

Для вариантов 3, 4, 5, 7, 9, распространенных главным образом на севере и северо-западе страны, А.Д. Ботвинкин и соавт. [5, 8] установили положительную реакцию с моноклональным антителом Р-41 из панели Центра вирусных болезней животных (Тюбинген, Германия), которое выступало маркером группы арктических и арктически подобных вирусов [49]. В ходе исследований А.Д. Ботвинкиным и соавт. [8] было показано, что в циркуляцию каждого из указанных вариантов вируса вовлекались несколько видов хищных млекопитающих. Для большинства вариантов серотипа 1 исследователям не удалось выделить какой-либо один вид, играющий роль основного хозяина возбудителя. Выраженная связь



Рис. 1. Распространение антигенных вариантов лиссавирусов на территории бывшего СССР (номера на карте соответствуют номерам антигенных вариантов). Незакрашенные кружки - варианты 1/2. Закрашенные кружки - лиссавирусы рукокрылых не серотипа 1 (по [8]).



Рис. 2. Географическая локализация выявленных антигенных вариантов вируса бешенства (по [14]).

с видом-хозяином была отмечена только для варианта 7, на который приходилось 80% изолятов от песца – типичного обитателя Субарктики. Вариант, преимущественно связанный с лисицей, установлен не был, поскольку от лисицы в разных регионах России выделялось несколько вариантов вируса. Было высказано предположение о том, что распространение антигенных вариантов 3, 4, 5 в Прибалтике и северо-западных районах России связано

с енотовидной собакой, так как 45% изолятов от этого хищника приходилось на указанные варианты.

Изученные антигенные варианты серотипа 1 выделяли как от человека, так и от животных. От диких хищных млекопитающих, с одной стороны, и от домашних и сельскохозяйственных животных – с другой эти варианты выделялись приблизительно с одинаковой частотой. Было высказано предположение о разной степени патогенности разных вариантов серотипа 1 для человека. На это предположение указывало то обстоятельство, что от умерших людей чаще всего выделялись варианты вирусов группы 1, 2 и 1/2, а также 8 (что составило 95,6%). Редкие случаи смерти людей, вызванные вариантом вируса с Р-41(+) маркером, были описаны для Заполярья и Прибалтики. Традиционно положительная реакция с этим моноклоном выступала маркером изолятов арктической группы вирусов бешенства. В приполярных районах России было описано 11 случаев смерти людей от гидрофобии, а в одном случае эпидемиологическая роль арктического варианта вируса была подтверждена результатами антигенного типирования и секвенирования генома [12, 39], что свидетельствует о несомненной опасности арктических изолятов. Поскольку эти антигенные варианты достоверно реже выделялись от людей, это дало основание высказать предположение об их слабой патогенности для человека. Кроме того, анализ нуклеотидных последовательностей вирусного генома показал филогенетическое родство изолятов вируса бешенства из арктических районов России с вирусами бешенства, циркулирующими в некоторых районах южной части Азии и Дальнего Востока [8, 9, 27]. В начале XXI века изоляты, положительно реагирующие с Р-41 маркером, были найдены на территории европейской части России, в Центральном (Тверская область) и Центрально-Черноземном районах (Курская область) [14, 46].

Анализируя спектр антигенных вариантов вируса бешенства, циркулирующих на территории России, А.Д. Ботвинкин и соавт. [8], А.Е. Метлин [14] и А.Е. Metlin и соавт. [46] указывали на выраженную связь антигенных вариантов с определенной географической территорией и их мозаичный характер распространения. Вместе с

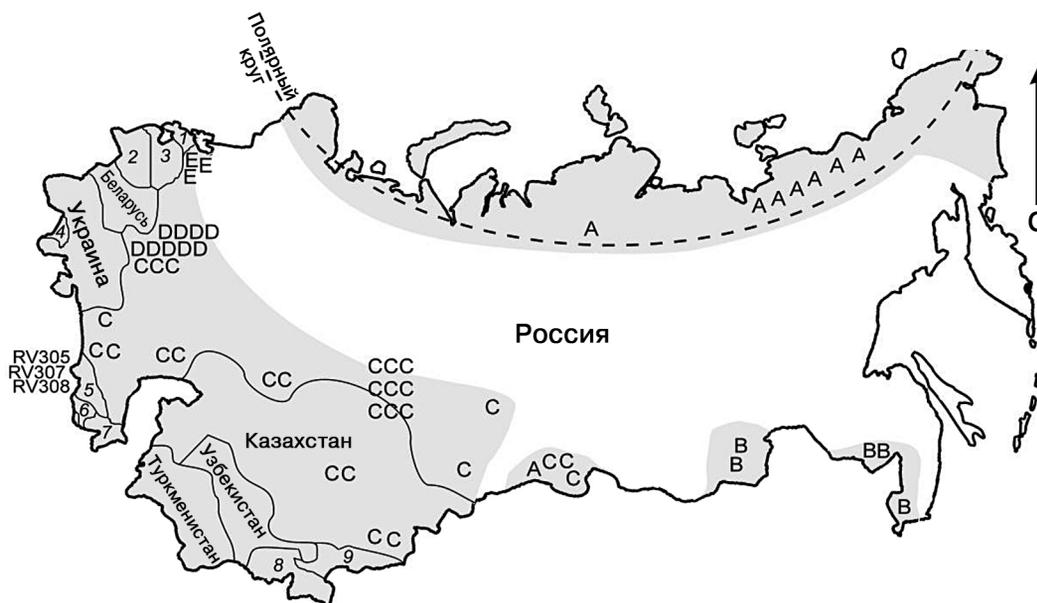


Рис. 3. Нозоареал бешенства на территории бывшего СССР (затенен) и распространение выделенных филогенетических групп вируса (А-Е) (по [40]).

Сравнение молекулярно-генетических и антигенных вариантов вируса бешенства (по А.Д. Botvinkin и др. [27])

Регионы России, в пределах которых распространены различные филогенетические группы вируса бешенства	Антигенные варианты вируса бешенства								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Северо-Восток (А)							+		+
Юго-Восток (В)		+			+				
Юг (С)		+						+	
Запад (D)	+	+							
Северо-Запад (Е)				+					

Примечание. * Буквы в скобках – генетические группы (по Kuzmin и соавт., 2004).

этим они отмечали повсеместное наложение ареалов отдельных антигенных вариантов вируса бешенства друг на друга. Было обнаружено, что в пределах одной территории могут циркулировать одновременно несколько вариантов вируса, один из которых преобладает, а другие встречаются в единичных количествах. Было высказано предположение, что существенное значение в формировании ареалов этих вариантов принадлежит географическим барьерам, в качестве которых в условиях России могут выступать горные массивы и обширные территории с низкой плотностью популяций основных хозяев вируса (например, таежные массивы).

А.Е. Метлин [14] для изучения антигенных характеристик полевых изолятов вируса бешенства серотипа 1, циркулирующего на территории европейской части России, использовал панель моноклональных антител, полученную в Центре вирусных болезней животных (Гюбинген, Германия) [32, 49]. Использование этой панели позволило идентифицировать арктический антигенный вариант вируса бешенства [49], европейский лисий вариант и его восточно-европейский субвариант [32], а также аттенуированные штаммы вируса бешенства, используемые для оральной иммунизации.

По данным А.Е. Метлина [14], на территории европейской части России были выделены 5 вариантов серотипа 1 (рис. 2). Изоляты варианта 1 соответствовали вирусам, циркулирующим в северо-западных районах России и имеющих положительную реакцию с МКА Р-41 (аналогично вариантам 3, 4, 5 в исследованиях А.Д. Ботвинкина и соавт. [8]).

Однако, как было указано ранее, изоляты, положительно реагирующие с Р-41, А.Е. Метлиным [14] были впервые выявлены в Центральном (Тверская область) и Центрально-Черноземном районах (Курская область). В Орловской, Курской, Белгородской, Воронежской, Владимирской, Тверской областях циркулируют штаммы, соответствующие европейскому лисьему антигенному варианту (обозначен по А.Е. Метлину [14] как вариант 3), а в Рязанской, Владимирской и Тверской – его восточно-европейскому антигенному субварианту (по А.Е. Метлину [14] обозначен как вариант 4). Эти вирусы были описаны ранее для территорий Европы [32]. Еще 2 варианта, отличных от вариантов 3 и 4, были установлены для территорий Эстонии и Тверской области и обозначены как 2 и 5 соответственно (см. рис. 2).

Новым методическим уровнем изучения вируса бешенства в России стало использование методов молекулярного типирования полной последовательности гена нуклеопротеина (гена N). К 2003 г. на территории России была установлена циркуляция 5 филогенетических групп вируса бешенства [40] (рис. 3). Эти группы образовывали два крупных филогенетических кластера (рис. 4). Один из них (кластер I) объединял собственно арктические изоляты из Евразии и Северной Америки (группа А согласно

обозначению I.V. Kuzmin и соавт. [40]) и подгруппу родственных им арктически подобных вирусов (группа В), обнаруженных в Индии, Пакистане, Восточной Сибири и на Дальнем Востоке (значение bootstrap 100%). Второй кластер (II) состоял из вирусов, выделенных на различных территориях Евразии (группы С, D, Е) и Африки (значение bootstrap 99%) (см. рис. 4). В этот кластер вошли в частности все европейские варианты рабического вируса, описанные ранее [30].

I.V. Kuzmin и соавт. [40] показали, что различия филогенетических групп вируса соответствовали географическому местонахождению изолятов, но не виду хозяина, от которого они были получены.

На территории России группа А состояла из вирусов, выделенных в арктической зоне Евразии [40, 44]. Согласно анализу соотношения филогенетических групп вирусов и антигенных вариантов А.Д. Botvinkin и соавт. [27] установили, что группе арктических вирусов А соответствовали выделенные ранее антигенные варианты 7 и 9 (см. таблицу). Вирусы данной группы, считавшиеся слабопатогенными для людей, были выделены от человека, что дополнительно свидетельствовало об их эпидемиологической опасности. Основным распространителем бешенства на севере России повсеместно являлся песец [7, 19].

Группа В была сформирована из вирусов, родственных арктическим (подгруппа арктически подобных вирусов), но выделенных на юге Дальнего Востока и Восточной Сибири (Забайкальский, Хабаровский, Приморский края). На Дальнем Востоке циркуляцию вирусов поддерживали енотовидные собаки, лисицы и волки. В Восточной Сибири сходные с арктическими вирусы были выделены от корсаков, добытых в горных степях Восточного Забайкалья у границы с Монголией. Группе В соответствовали антигенные варианты 5 и 2. Вирусы группы В выделялись и от людей.

Группа вирусов С состояла из изолятов, полученных на обширных пространствах степи и лесостепи от европейской части России до Алтая и Саян (Краснодарский край, Белгородская, Тульская, Волгоградская, Оренбургская, Новосибирская, Омская области, Алтайский край, Тыва). Циркуляция этой группы степных вирусов поддерживалась в основном лисицей, а в местах обитания корсака еще и этим зверьком. Однако, согласно данным ветеринарной статистики, на Северном Кавказе бешенство среди животных чаще регистрировалось у собак. По эпидемиологическим данным, основным источником гибели людей от бешенства в этом регионе также были собаки [16]. Согласно I.V. Kuzmin и соавт. [40], отличие этой группы вирусов от других филогенетических ветвей, описанных ранее для различных территорий Европы и Ближнего Востока [30, 33, 34, 36], достоверно поддерживается высоким значением bootstrap (100%). Этой молекулярно-генетической группе С соответствовали антигенные варианты 2 и 8 (см. таблицу).

Группа D объединяла вирусы, выделенные в центре европейской части России (Брянская, Тульская области). В европейском кластере, выделенном Н. Bourhu и соавт. [30], она характеризовалась некоторой самостоятельностью и имела ограниченную bootstrap-поддержку (52%). Филогенетически данная группа вирусов занимала промежуточное положение между вирусами группы С и кластером европейских вариантов вируса бешенства [40]. В последние десятилетия эта территория нозоареала вируса бешенства наиболее неблагоприятна по заболеваемости людей. Циркуляцию вирусов здесь поддерживают лисица и енотовидная собака. Молекулярно-генетической группе D соответствовали антигенные варианты 1 и 2.

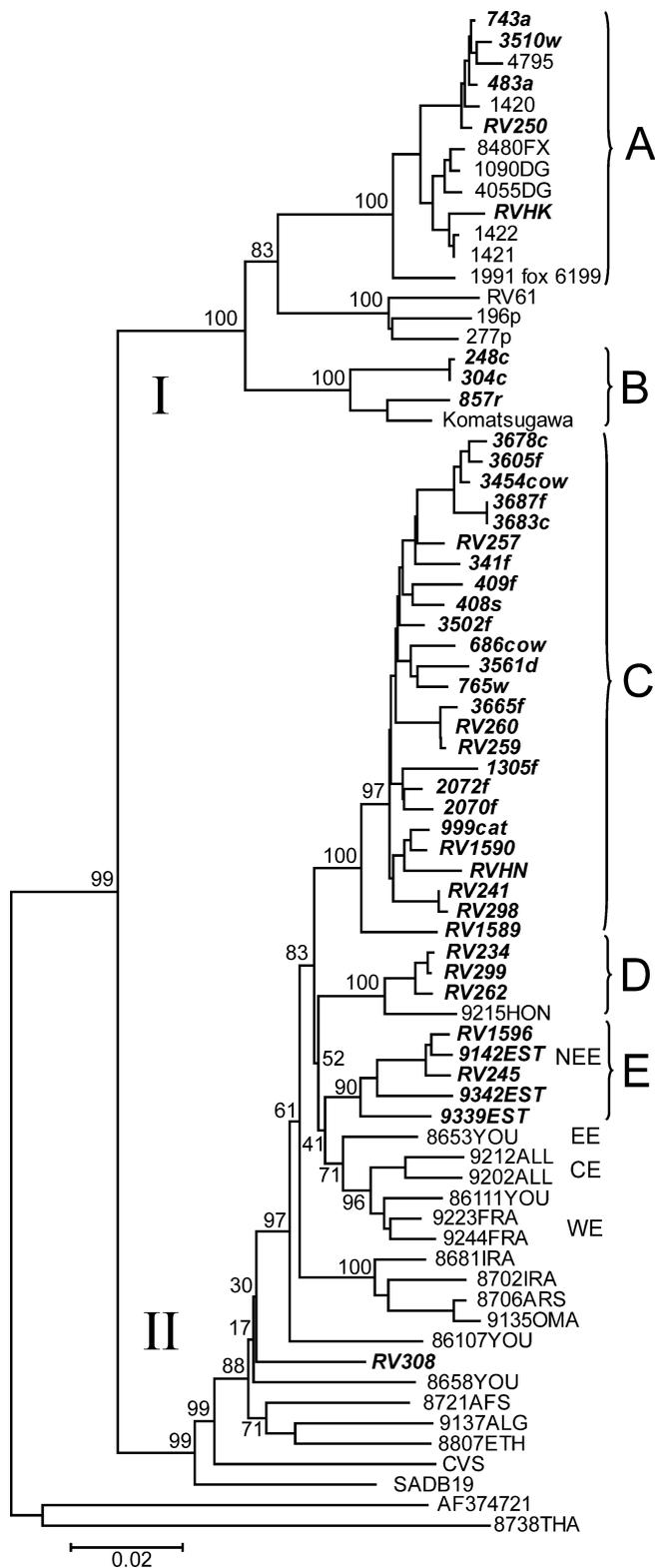


Рис. 4. Филогенетическое древо, полученное NJ методом для 74 изолятов вируса бешенства на основании полного гена N (1350 нуклеотидов) (по [40]).

От людей, погибших от бешенства, чаще всего выделяли вирусы групп С и D.

Группа E состояла из вирусов, выделенных в регионах северо-запада России (Псковская, Ленинградская области). Она являлась аналогом описанной ранее для Северо-Восточной Европы группы NEE (North-Eastern Europe) [30]. Изоляты из Эстонии, Финляндии и северо-запада России реагировали с МКА Р-41 [38] и соответ-

ствовали антигенному варианту 4. Бешенство лисиц было известно здесь с середины XX века [19]. Вирусы группы E выделялись и от людей.

А.Е. Metlin и соавт. [47] занимались дополнительным изучением генетического полиморфизма вирусов бешенства, изолированных на территории России, по генам нуклеопротеина, гликопротеина и некодирующего Ψ-региона, расположенного между генами G и L (рис. 5). Были исследованы изоляты с территории Европы, а также из не исследованных ранее регионов России. Полученные данные существенно расширили представления об ареалах распространения филогенетических групп вируса бешенства, установленных I.V. Kuzmin и соавт. [40]. Кроме известных 5 филогенетических групп вируса бешенства, А.Е. Metlin и соавт. [47] установили, что на территории Северного Кавказа распространены вирусы, которые формируют отдельную группу с bootstrap-поддержкой 97%. Эта группа была названа авторами группой кавказских вирусов. Остальные изоляты, исследованные А.Е. Metlin и соавт. [47], соответствовали группам C, D, E, установленным I.V. Kuzmin и соавт. [40].

Обобщая данные молекулярно-генетических исследований вирусов бешенства, полученные I.V. Kuzmin и соавт. [40] и А.Е. Metlin и соавт. [47], отмечаем, что группа вирусов, циркулирующих на северо-западе России (Ленинградская, Псковская области), соответствующая группе E и ранее названная I.V. Kuzmin и соавт. [40] северо-западной (по ареалу распространения в пределах России) [27, 40] входит в группу вирусов, описанную ранее H. Bourhy и соавт. [30] для территорий Эстонии, Финляндии, Литвы, Словакии, Польши и названную им и северо-восточно-европейской (NEE). А.Е. Metlin и соавт. [47] обозначил эту общую группу вирусов, распространенных на севере Восточной Европы (в том числе на территории северо-западной части России), как северо-европейскую. По нашему мнению, эту группу вирусов бешенства (в том числе вирусы с территории России) правильнее обозначать северо-восточно-европейской группой вирусов по H. Bourhy и соавт. [30], так как ареал распространения ее представителей приходится на северные территории Восточной Европы, включая Россию. Филогенетически эта группа связана с другими группами европейских вирусов: восточно-европейской, западно-европейской, центрально-европейской [27, 47]. Молекулярно-генетическими методами было показано распространение ареала северо-восточно-европейской группы вирусов в центральные районы России (Брянская область) [47] (рис. 5).

Вирусы с территории Пензенской, Воронежской, Нижегородской, Новосибирской областей, Республики Башкортостан, по результатам молекулярно-генетических исследований, проведенных А.Е. Metlin и соавт. [47], соответствовали группе степных вирусов, выявленной I.V. Kuzmin и соавт. [40] (группа C), и были обозначены им как паневразийская группа вирусов. Однако на территории Евразии циркулируют и другие филогенетические группы вируса бешенства, в частности на Дальнем Востоке и в Восточной Сибири подгруппа арктически подобных вирусов, выявленная в ходе молекулярно-генетических исследований I.V. Kuzmin и соавт. [40] и обозначенная им как группа B. В ходе последующих молекулярно-генетических исследований эта подгруппа совместно с вирусами с территории Кореи была переобозначена I.V. Kuzmin и соавт. [44] как Arctic-like-2. Аналогичные арктически подобные вирусы были выявлены B. Boldbaatar и соавт. [25] в Монголии. Подгруппа арктически подобных вирусов Arctic-like-1 была описана I.V. Kuzmin и соавт. [44] для Индии. Согласно молекулярно-генетическому

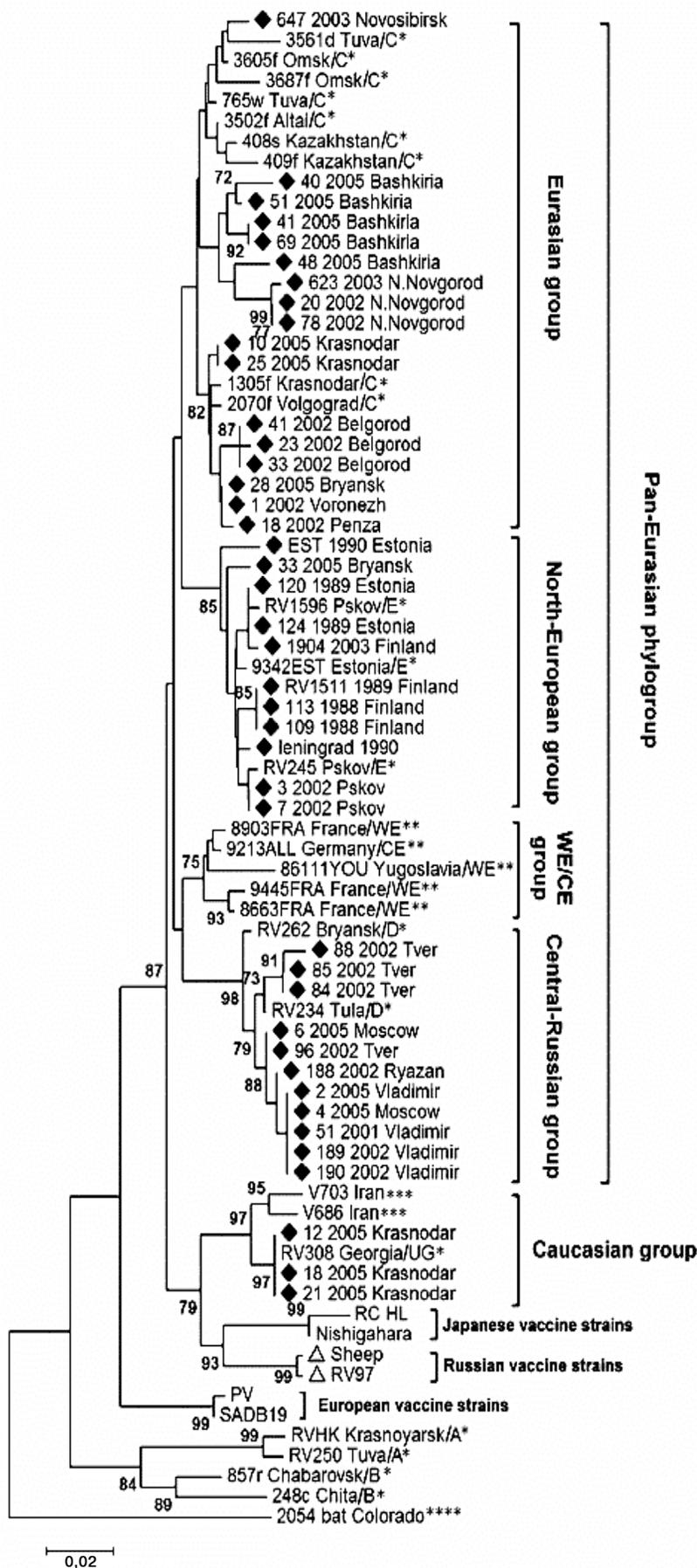


Рис. 5. Филогенетическое древо, полученное МЕ-методом для 69 изолятов вируса бешенства на основании фрагмента гена N (384 нуклеотидов) (по [47]).

анализу, проведенному В. Тао и соавт. [53], на территории Китая распространены вирусы бешенства космополитной группы, арктически-подобной, а на юге Китая – вирусы бешенства, относящиеся к отдельной группе вирусов, циркулирующих среди собак Азии. Группа азиатских вирусов, циркулирующих в популяциях собак, отличается от всех вышеперечисленных. Она формирует отдельный монофилетический кластер поддерживаемый высоким значением bootstrap (100%) [53]. Отдельными подгруппами филогенетически родственных вирусов, распространенных на территории европейской части России, являются и группы D и E [40]. Ввиду этого, по нашему мнению, обширную группу вирусов бешенства, распространенных на территориях степи и лесостепи различных субъектов РФ, правильнее обозначать как группу степных вирусов (steppe-type), аналогично тому, как указано в работах А.Д. Botvinkin и соавт. [28] и В. Boldbaatar и соавт. [25]. Это отдельная самостоятельная группа филогенетически близкородственных вирусов со значением bootstrap 100%. На материалах 2008 г. нами было установлено расширение ареала этой группы вирусов на юг Восточной Сибири [17], где с 2002–2003 гг. впервые активизировался природный очаг бешенства, связанный с лисицей [16–18, 24]. Еще восточнее – на территории Бурятии – возбудители данной группы были обнаружены в 2011 г. после 30 лет эпизоотического благополучия [1].

Вирусы, соответствующие группе D [40], были дополнительно обнаружены А.Е. Metlin и соавт. [47] на территориях Тверской, Московской, Рязанской, Владимирской областей и обозначены ими как центрально-российская группа лиссавирусов (см. рис. 5). Очевидно в европейской части России распространение этой группы вирусов соответствует территории произрастания смешанных и широколиственных лесов. Группа также включает изолят из Венгрии и филогенетически связана с другими европейскими вирусами, циркулирующими в Европе [30]: Польше, Германии, Франции, Бельгии, Чехии, Словакии, Боснии, Словении, Югославии, Албании, Венгрии. Однако обособленность данной группы вирусов от других поддерживается высоким значением bootstrap-поддержки (98–100%) [40, 47].

Северо-восточно-европейские, центрально-российские, степные, а также другие группы европейских вирусов филогенетически тесно связаны между собой в общий кластер. Отдельно от него в Краснодарском крае, кроме группы степных вирусов, А.Е. Metlin и соавт. [47] описали циркуляцию группы кавказских вирусов, филогенетически близкородственной северо-восточно-иранским, выделенным от собак и крупного рогатого скота. Вероятно, эти вирусы связаны с антропоургическими очагами, поддерживаемыми в Предкавказье собаками [16].

В глобальном масштабе группа кавказских вирусов вместе с группами, указанными выше, а также представителями с территорий

Америки, Африки, Ирана, Израиля, Европы соответствуют единой группе широко распространенных родственных вирусов - космополитов [48].

Н. Bourhy и соавт. [31] при изучении вопросов распространения бешенства в популяциях собак в глобальном масштабе показали, что вирусы, циркулирующие в популяциях наземных диких и домашних хищников на территории России, соответствуют обширной филогенетической группе вирусов космополитов. Ее представители также распространены на территориях Европы, Ближнего Востока, Ирана, Казахстана, Америки, Африки. Вирусы, образующие космополитную группу, циркулируют на разных географических территориях. Очевидно, они также распространены на территории Монголии [1, 17, 25, 28].

Закключение

Таким образом, на территории России в популяциях наземных млекопитающих циркулируют две основные группы вирусов бешенства. Первая – это группа арктических вирусов, в которой выделяются две подгруппы – собственно арктических А и арктически-подобных В [40]. Группа описана I.V. Kuzmin и соавт. [40, 44] и A.D. Botvinkin и соавт. [27].

Вторая группа – широко распространенные вирусы-космополиты, описанные Н. Bourhy и соавт. [31]. На территории России эта группа представлена четырьмя подгруппами.

Первая подгруппа вирусов космополитов – степные вирусы (С), описанные для территории степи и лесостепи России и Казахстана I.V. Kuzmin и соавт. [40], A.D. Botvinkin и соавт. [27], A.E. Metlin и соавт. [47], E.M. Полещук и соавт. [17], а также для территории Монголии A.D. Botvinkin и соавт. [28] и В. Boldbaatar и соавт. [25].

Вторая подгруппа вирусов-космополитов на территории России – это центрально-российские вирусы (D), описанные I.V. Kuzmin и соавт. [40], A.D. Botvinkin и соавт. [27] и A.E. Metlin и соавт. [47] для ряда территорий Центральной России.

Третья подгруппа – северо-восточно-европейские вирусы (Е), которые описаны Н. Bourhy и соавт. [30] для Северо-Восточной Европы, I.V. Kuzmin и соавт. [40], A.D. Botvinkin и соавт. [27] и A.E. Metlin и соавт. [47] для Северо-Восточной Европы, в том числе северо-западной части России.

Четвертая подгруппа – кавказские вирусы (выделена A.E. Metlin и соавт. [47]). Подгруппа объединяет представителей, распространенных в северной и северо-восточной части Ирана, Грузии, южной части Краснодарского края на территории вдоль Черноморского побережья Кавказа. Они описаны S.A. Nadin-Davis и соавт. [48], I.V. Kuzmin и соавт. [40], A.E. Metlin и соавт. [47]. Согласно эпидемиологическим и эпизоотологическим данным, в Закавказье основное значение придается очагам городского типа, а на Северном Кавказе бешенство широко распространено среди лисиц [19, 20]. Отсутствие группы степных вирусов (С) на территории к югу от Большого Кавказского хребта косвенно свидетельствует о том, что эти горы являются естественным барьером, разделяющим области циркуляции различных популяций вируса (I.V. Kuzmin и соавт. [40]).

Все описанные филогенетические подгруппы вирусов бешенства соответствовали определенным географическим территориям. Связь с каким-либо одним специфическим хозяином генетическое подтверждение не получила. В пределах области распространения генетической подгруппы вирусов ее представители были выделены от разных видов домашних и диких животных. Вирусы бешенства всех представленных выше подгрупп выделяли также от человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адельшин Р.В., Мельникова О.В., Сидорова Е.А., Хангажинов А.С., Ханхареев С.С., Шобоева Р.С. и др. Идентификация и молекулярно-генетическая характеристика вируса бешенства, изолированного в республике Бурятия. В кн.: Современные технологии обеспечения биологической безопасности: Материалы III научно-практической школы-конференции молодых ученых и специалистов НИО Роспотребнадзора. Протвино; 2011: 92–5.
2. Ботвинкин А.Д. Итоги изучения роли рукокрылых в распространении вируса бешенства в СССР. В кн.: Рукокрылые. Морфология, экология, экокация, паразиты, охрана: Материалы Всесоюзного семинара. Киев; 1985: 138–41.
3. Ботвинкин А.Д. Особенности эпидемиологии гидрофобии и экология вируса бешенства в условиях преобладания очагов природного типа: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук в форме научного доклада. М.; 1992.
4. Ботвинкин А.Д., Вахрушев А.В., Селимов М.А. Вирус бешенства выделен от летучей мыши в Западной Сибири. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1988; 7: 97–8.
5. Ботвинкин А.Д., Селимов М.А., Клюева Е.В., Грибанова Л.Я., Хисматуллина Н.А. Антигенная характеристика полевых штаммов ВВ из различных районов СССР с помощью антинуклеокапсидных моноклональных антител. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1990; 1: 50–4.
6. Ботвинкин А.Д., Грибанова Л.Я., Чернявский В.Ф., Барашков А.Н., Селимов М.А. Антигенные варианты вируса бешенства в Якутии. В кн.: Вопросы региональной гигиены, санитарии и эпидемиологии: Тезисы докладов научно-практической конференции. Якутск; 1990; 3.
7. Ботвинкин А.Д., Чернявский В.Ф., Егоров А.Е. Бешенство в Сибирской Субарктике. Восточно-Сибирский журнал инфекционной патологии. 1995; 1: 5–10.
8. Ботвинкин А.Д., Кузьмин И.В., Хисматуллина Н.А. Итоги изучения антигенного разнообразия вируса бешенства на территории бывшего СССР. Ветеринарная патология. 2004; 3: 117–27.
9. Ботвинкин А.Д., Кузьмин И.В. Арктическое бешенство в России – трансформация парадигмы. В кн.: 13-й Международный конгресс по приполярной медицине: Материалы конгресса. Кн. 2. Приложение к журн. Бюллетень Сибирского отделения РАМН. Новосибирск; 2006: 33–4.
10. Грибенча С.В. Современные аспекты биологии и профилактики лиссавирусных инфекций: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1993.
11. Грибенча С.В., Василенко О.В., Кузьницкая Т.М., Фуралев В.А., Свешиников П.Г., Татаров А.Г. и др. Взаимодействие моноклональных антител к структурным белкам вакцинного вируса ВНК-32 с другими вирусами группы бешенства. Вопросы вирусологии. 1991; 5: 399–402.
12. Кузьмин И.В., Лукашенко З.С. Р-41 положительный штамм рабического вируса выделен от человека на севере Красноярского края. В кн.: Современные проблемы рабиологии: Тезисы докладов научной конференции. Москва, 1998. М.; 1998: 6–7.
13. Леонова Г.Н., Беликов С.И., Кондратов И. Г., Сомова Л.М., Плехова Н.Г., Павленко Е.В. и др. Изоляция и изучение лиссавируса, вызвавшего летальную инфекцию у человека в Приморском крае. В кн.: Актуальные проблемы природной очаговости болезней: Материалы Всероссийской конференции с международным участием, посвящ. 70-летию теории академика Е.Н. Павловского о природной очаговости болезней (24–25 ноября 2009 г., Омск). Омск: ИЦ «Омский издательский центр»; 2009: 115–7.
14. Метлин А.Е. Молекулярно-биологические характеристики полевых изолятов и аттенуированных штаммов вируса бешенства: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. Владимир; 2004.
15. Полещук Е.М., Кузьмин И.В., Газарян С.В., Ботвинкин А.Д. Западно-Кавказский лиссавирус рукокрылых: отсутствие вакцинной защиты. Plectos et al. 2003; 6: 67–71.
16. Полещук Е.М., Сидоров Г.Н., Сидорова Д.Г., Колычев Н.М. Бешенство в Российской Федерации: Информационно-аналитический бюллетень. Омск; 2009.
17. Полещук Е.М., Ботвинкин А.Д., Ткачев С.Е., Сидоров Г.Н., Демчин П.М. и др. Бешенство диких животных на юге Восточной Сибири в начале XXI века. Журнал инфекционной патологии. 2010; 17 (3): 112–4.
18. Полещук Е.М., Ткачев С.Е., Сидоров Г.Н., Грибенча С.В. Молекулярно-генетический мониторинг лиссавирусов в природных очагах бешенства на юге Восточной Сибири. В кн.: Современные

- технологии обеспечения биологической безопасности: Материалы III научно-практической школы-конференции молодых ученых и специалистов НИО Роспотребнадзора. Протвино; 2011: 128–31.
19. Селимов М.А. *Бешенство*. М.: Медицина; 1978.
 20. Селимов М.А. Некоторые актуальные вопросы профилактики и эрадикации рабической инфекции. М.: Изд-во ИПВЭ им. М.П.Чумакова РАН; 1998.
 21. Селимов М.А., Ботвинкин А.Д., Хозинский В.В., Клюева Е.В., Чернявский В.Ф. О вирусе арктического бешенства (идентификация с моноклональными антителами). В кн.: Вопросы региональной гигиены, санитарии и эпидемиологии: Тезисы докладов научно-практической конференции. Якутск; 1990; 3: 162–3.
 22. Селимов М.А., Ботвинкин А.Д., Хозинский В.В., Клюева Е.В., Мачитидзе Ц.З., Тодоров С.И. Антигенные варианты лиссавирусов, циркулирующих в некоторых природных ареалах бывшего СССР. В кн.: Проблемы патологии и охраны здоровья диких животных, экологическое взаимодействие болезней диких и сельскохозяйственных животных: Тезисы докладов международного симпозиума. М.; 1992: 42–3.
 23. Селимов М.А., Ботвинкин А.Д., Хозинский В.В., Грибанова Л.Я. Новые данные о распространении Р-41 положительных штаммов рабического вируса в арктическом и вне-арктическом регионах. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1994; 2: 53–6.
 24. Сидоров Г.Н., Сидорова Д.Г., Кольчев Н.М., Полеицук Е.М. К вопросу о прогнозировании эпизоотического процесса при бешенстве на территории России. Ветеринарная патология. 2007; 3: 17–23.
 25. Boldbaatar B., Inoue S., Tuya N., Dulam P., Batchuluun D., Sugiyama N. et al. Molecular epidemiology of rabies virus in Mongolia, 2005–2008. Jpn. J. Infect. Dis. 2010; 63: 358–63.
 26. Botvinkin A.D., Poleschuk E.M., Kuzmin I.V., Borisova T.I., Gazaryan S.V., Yager P., Rupprecht C.E. Novel lyssaviruses isolated from bats in Russia. Emerg. Infect. Dis. 2003; 9 (12): 1623–5.
 27. Botvinkin A.D., Kuzmin I.V., McElhinney L.M., Johnson N., Fooks A.R. The diversity of rabies virus in Russia demonstrated by anti-nucleocapsid monoclonal antibody application and limited gene sequencing. Dev. Biol. 2006; 125: 79–90.
 28. Botvinkin A.D., Otgonbaatar D., Tsoodol S. et al. Rabies in the Mongolian steppes. Dev. Biol. 2008; 131: 199–205.
 29. Bourhy H., Kissin B., Tordo N. Molecular diversity of the lyssavirus genus. Virology. 1993; 194: 70–91.
 30. Bourhy H., Kissin B., Audry L., Smreczak M., Sadkowska-Todys M., Kulonen K. et al. Ecology and evolution of rabies virus in Europe. J. Gen. Virol. 1999; 80: 2545–57.
 31. Bourhy H., Reynes J., Dunham E., Dacheux L., Larrous F., Huang V. et al. The origin and phylogeography of dog rabies virus. J. Gen. Virol. 2008; 89: 2673–81.
 32. Cox J.H., Schneider L.G., Muller W.W. Eine antigenvariante der fuchstollwut in Europa. Tierarztl. Umschau. 1992; 47: 824–8.
 33. David D., Jakobson B., Smith J.S., Stram Y. Molecular epidemiology of rabies virus isolates from Israel and other Middle- and Near-Eastern Countries. J. Clin. Microbiol. 2000; 38: 755–62.
 34. Johnson N., Black J., Smith J., Un H., McElhinney L.M., Aylan O., Fooks A.R. Rabies emergence among foxes in Turkey. J. Wildlife Dis. 2003; 39: 262–70.
 35. Khozinski V.V., Selimov M.A., Botvinkin A.D., King A., Antonova L.A., Smekhov A.M. et al. Rabies virus of bat origin in the USSR. Rabies Bull. Europe. 1991; 14 (1): 10–1.
 36. Kissi B., Tordo N., Bourhy H. Genetic polymorphism in the rabies virus nucleoprotein gene. Virology. 1995; 209: 526–37.
 37. King A., Davies P., Lawrie A. The rabies viruses of bats. Vet. Microbiol. 1990; 23: 165–74.
 38. Kulonen K., Boldina I. Differentiation of two rabies strains in Estonia with reference to recent Finnish isolates. J. Wildlife Dis. 1993; 29 (2): 209–13.
 39. Kuzmin I.V. An Arctic fox rabies virus strain as the cause of human rabies in Russian Siberia. Arch. Virol. 1999; 144: 627–9.
 40. Kuzmin I.V., Botvinkin A.D., McElhinney L.M., Smith S.S., Orciari L.A., Hughes G.J. et al. Molecular epidemiology of terrestrial rabies in the former Soviet Union. J. Wildlife Dis. 2004; 40 (4): 617–31.
 41. Kuzmin I.V., Hughes G.J., Botvinkin A.D., Orciari L.A., Rupprecht C.E. Phylogenetic relationships of Irkut and West Caucasian bat viruses within the Lyssavirus genus and suggested quantitative criteria based on the N gene sequence for lyssavirus genotype definition. Virus Res. 2005; 111 (1): 28–43.
 42. Kuzmin I.V., Botvinkin A.D., Poleschuk E.M., Orciari L.A., Rupprecht C.E. Bat rabies surveillance in the former Soviet Union. Dev. Biol. 2006; 125: 273–82.
 43. Kuzmin I.V., Wu X., Tordo N., Rupprecht C.E. Complete genomes of Aravan, Khujand, Irkut and West Caucasian bat viruses, with special attention to the polymerase gene and non-coding regions. Virus Res. 2008; 136 (1–2): 81–90.
 44. Kuzmin I.V., Hughes G.J., Botvinkin A.D., Gribencha S.G., Rupprecht C.E. Arctic and Arctic-like rabies viruses: distribution, phylogeny and evolutionary history. Epidemiol. Infect. 2008; 136: 509–19.
 45. Kuzmin I.V., Novella I.S., Dietzgen R.G., Padhi A., Rupprecht C.E. The rhabdoviruses: biodiversity, phylogenetics, and evolution. Infect. Genet. Evol. 2009; 9 (4): 541–53.
 46. Metlin A.E., Cox J., Rybakov S.S., Huovilainen A., Grouzdev K., Neuvonen E. Monoclonal antibody characterization of rabies virus isolates from Russia, Finland and Estonia. J. Vet. Med. 2004; 51: 94–6.
 47. Metlin A.E., Rybakov K., Grouzdev S., Neuvonen E., Huovilainen I. A. Genetic heterogeneity of Russian, Estonian and Finnish field rabies viruses. Arch. Virol. 2007; 152: 1645–54.
 48. Nadin-Davis S.A., Simani S., Armstrong J., Fayaz A., Wandeler A.I. Molecular and antigenic characterization of rabies viruses from Iran identifies variants with distinct epidemiological origins. Epidemiol. Infect. 2003; 131: 777–90.
 49. Schneider L.G., Odegaard O.A., Muller J., Selimov M. Application of Monoclonal Antibodies for Epidemiological Investigation and Oral Vaccination Studies. II. Arctic Viruses. In: Rabies in the tropics: Proceedings of the International Conference on Rabies Control in the Tropics. Tunis, 1983. Berlin: Springer-Verlag; 1985: 47–59.
 50. Selimov M.A., King A.A., Khuyeva E., Botvinkin A. D. Antigenic variation in rabies viruses of the USSR. Rabies Inf. Exchange. 1988; 17: 40–2.
 51. Selimov M.A., Tatarov A.G., Botvinkin A.D., Klueva E.V., Kulikova L.G., Khismatullina N.A. Rabies-Related Yuli-virus; identification with a panel of Monoclonal Antibodies. Acta Virol. 1989; 33: 542–5.
 52. Wiktor T.J., Koprowski H. Monoclonal antibodies against rabies virus produced by somatic cells hybridization: detection of antigenic variants. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1978; 75: 3938–42.
 53. Tao X.Y., Tang Q., Li H., Mo Z.J., Zhang H., Wang D.M. et al. Molecular epidemiology of rabies in Southern People's Republic of China. Emerg. Infect. Dis. 2009; 15 (8): 1192–8.

Поступила 06.06.12