

Д.К. Львов, С.В. Альховский, М.Ю. Шелканов, А.М. Щетинин, П.Г. Дерябин, А.К. Гительман,
Е.И. Самохвалов, А.Г. Ботиков

Таксономия вируса Сокулук (SOKV – *Sokuluk virus*) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*, антигенный комплекс летучих мышей Энтеббе), изолированного в Киргизии от летучих мышей нетопырей-карликов (*Vespertilio pipistrellus* Schreber, 1774), аргасовых клещей (*Argasidae* Koch, 1844) и птиц

ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, 123098, Москва

Проведено полногеномное секвенирование вируса Сокулук (SOKV – *Sokuluk virus*), изолированного в Киргизии от летучих мышей *Vespertilio pipistrellus* и их облигатных паразитов – аргасовых клещей (*Argasidae* Koch, 1844). SOKV отнесен к сем. *Flaviviridae* рода *Flavivirus*. Наибольшая гомология (71% на нуклеотидном и 79% на аминокислотном уровне) выявлена с вирусом летучих мышей Энтеббе (ENTV – *Entebbe bat virus*). ENTV и SOKV формируют группу, близкую к вирусу желтой лихорадки (YFV – *Yellow fever virus*), в составе ветви комариных флавивирусов. Тесная связь SOKV с убежищами летучих мышей и жильем человека позволяет рассматривать SOKV в качестве потенциально опасного для человека.

Ключевые слова: летучие мыши; нетопырь-карлик; *Vespertilio pipistrellus*; аргасовые клещи – *Argasidae*; иксодовые клещи – *Ixodidae*; *Flaviviridae*; вирус Сокулук – SOKV; вирус летучих мышей Энтеббе – ENTV; убежищные биоценозы; метагеномный анализ

Taxonomy of the Sokuluk virus (SOKV) (*Flaviviridae*, *Flavivirus*, *Entebbe bat virus* group) isolated from bats (*Vespertilio pipistrellus* Schreber, 1774), ticks (*Argasidae* Koch, 1844), and birds in Kyrgyzstan

D. K. Lvov, S. V. Alkhovsky, M. Yu. Shchelkanov, A. M. Shchetinin, P. G. Deryabin, A. K. Gitelman,
E. I. Samokhvalov, A. G. Botikov

D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Complete genome sequencing of the Sokuluk virus (SOKV) isolated in Kyrgyzstan from bats *Vespertilio pipistrellus* and their obligatory parasites – *Argasidae* Koch, 1844, ticks was carried out. SOKV was classified as attributed to the *Flaviviridae* family, *Flavivirus* genus. The maximum homology (71% for nucleotide and 79% for amino acid sequences) was detected with respect to the Entebbe bat virus (ENTV). ENTV and SOKV form a group joining to the yellow fever virus (YFV) within the limits of the mosquito flavivirus branch. Close relation of SOKV with bat covers and human housings permits to assume SOKV potentially pathogenic to human health.

Key words: bats; dwarf bat; *Vespertilio pipistrellus*; argas ticks – *Argasidae*; ixodid ticks – *Ixodidae*; *Flaviviridae*; Sokuluk virus (SOKV); Entebbe bat virus (ENTV); covering biocenosis; metagenomic analysis

Прототипный штамм вируса Сокулук (SOKV – *Sokuluk virus*) LEIV-400K был изолирован при интрацеребральном заражении мышей-сосунков из смешанного пула внутренних органов (мозг, печень, селезенка, почка) нетопыря-карлика *Vespertilio pipistrellus* Schreber, 1774 (*Chiroptera*), добытого в 1970 г. на чердаке жилого дома в Сокулукском районе Киргизии (42°30' с.ш., 74°30' в.д.) [1–4]. Позднее, в 1971–1973 гг., SOKV был выделен от аргасовых и иксодовых клещей и птиц в Приферганье и Чуйской долине Киргизии (см. таблицу), однако основным природным резервуаром этого вируса являются летучие мыши и их облигатные паразиты аргасовые клещи (*Argasidae* Koch, 1844).

Результаты серологических исследований с помощью РТГА показали принадлежность SOKV к флавивирусам, а наличие односторонних антигенных связей по данным РСК (но не в РН) позволило отнести SOKV к комплексу летучих мышей Энтеббе (ENTV – *Entebbe bat virus*) [1–3]. Прототипный штамм этого антигенного комплекса был изолирован от летучей мыши – кенийского складчатогоуба (*Tadarida lobata* Thomas, 1891), отловленного в окрестностях г. Энтеббе (Уганда) в июле 1957 г. [5].

Материалы и методы

Прототипный штамм вируса Сокулук LEIV-400K был получен из Государственной коллекции вирусов РФ ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздрава России в виде лиофилизированной мозговой суспензии. Восстановленной суспензией (0,2 мл) проводили интрацеребральное заражение новорожденных беспородных белых мышей. После развития симптомов поражения ЦНС (2–4-е сутки) мышей забивали в соответствии с правилами содержания и использования лабораторных животных, одобренных комиссией Института по этике экспериментов с животными.

Выделение РНК. Фрагменты мозга (около 10 мг) помещали в 350 мкл лизирующего буфера RLT (QIAGEN, Германия) и гомогенизировали в гомогенизаторе TysseLyser LT (QIAGEN, Германия). Далее РНК выделили набором "RNeasy mini kit" (QIAGEN, Германия) на автоматической станции QIAcube (QIAGEN, Германия) в соответствии с инструкцией. Концентрацию РНК измеряли с использованием флюориметра Qubit ("Invitrogen", США).

Подготовка библиотек и секвенирование. Для деплеции рибосомальной РНК использовали набор GenRead

Контактная информация:

Львов Дмитрий Константинович, акад. РАН; e-mail: dk_lvov@mail.ru

Изоляция SOKV на территории Киргизии (1971).

| Источник изоляции | | | Место сбора материала | | Количество штаммов |
|-------------------|------------------------------|---|-----------------------|---|--------------------|
| класс | семейство | вид | район | биотоп | |
| Млекопитающие | Vespertilionidae Gray, 1821 | Нетопырь-карлик (<i>Vespertilio pipistrellus</i> Schreber, 1774) | Приферганье | Чердак жилого дома | 2 |
| Птицы | Motacillidae Horsfield, 1821 | Белая трясогузка (<i>Motacilla alba</i> Linnaeus, 1758) | Чуйская долина | Населенный пункт | 1 |
| | Hirundinidae Vigors, 1825 | Деревенская ласточка (<i>Hirundo rustica</i> Linnaeus, 1758) | Чуйская долина | Гнездовая колония в жилом доме | 1 |
| | Alcedinidae Rafinesque, 1815 | Обыкновенный зимородок (<i>Alcedo atthis</i> Linnaeus, 1758) | Чуйская долина | Природный биоценоз, гнездо на берегу реки | 1 |
| Паукообразные | Argasidae Koch, 1844 | <i>Argas vespertilionis</i> Schreber, 1774 | Приферганье | Сняты с <i>V. pipistrellus</i> | 2 |
| | | <i>Argas vulgaris</i> Filippova, 1961 | Чуйская долина | Норовые колонии птиц | 2 |
| | Ixodidae Koch, 1844 | <i>Hyalomma marginatum</i> Koch, 1844 | Приферганье | Сняты со скота | 1 |

rRNA depletion Kit (QIAGEN, Германия) в соответствии с инструкцией. Для получения кДНК 50 нг деплецированной РНК фрагментировали в 15 мкл реакционной смеси для обратной транскриптазы с гексапраймером при 85°C в течение 5 мин, после чего помещали в лед. К фрагментированной РНК добавляли 200 ед. фермента Revert Aid Premium ("Thermo Scientific", США) и 20 ед. ингибитора РНаз RNasin ("Promega", США). Инкубировали при 25°C в течение 10 мин, далее при 42°C в течение 60 мин. Реакцию останавливали прогреванием при 70°C в течение 10 мин. Синтез второй цепи кДНК проводили с использованием набора "NEBNext® mRNA Second Strand Synthesis Module" (NEB, США) в соответствии с инструкцией. Полученную дцДНК очищали с использованием набора "MinElute PCR Purification Kit" (QIAGEN, Германия) на автоматической станции QIAcube.

Для получения ДНК-библиотек из дцДНК использовали набор "TruSeq DNA Sample Prep Kits v2" ("Illumina", США) в соответствии с инструкцией. Полученные библиотеки визуализировали на станции автоматического электрофореза "QIAxcel Advanced System" (QIAGEN, Германия). Молярность полученных библиотек определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (2-кратно SsoFast EvaGreen Supermix ("Bio-Rad", США), прибор Bio-Rad CFX1000) согласно рекомендациям, изложенным в руководстве "Sequencing Library qPCR Quantification Guide" ("Illumina", США).

Секвенирование ДНК-библиотек проводили на приборе MiSeq ("Illumina", США) с использованием набора "MiSeq Reagent Kits v2 (300PE)" в соответствии с инструкцией производителя.

Биоинформационный анализ. Обработку данных полногеномного секвенирования, сборку контигов и картирование ридов осуществляли, используя программу "CLC Genomics Workbench 5.5" ("CLC bio", США). Предварительный поиск гомологичных последовательностей проводили с помощью сервиса BLASTX (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov>). Для подбора праймеров, множественного выравнивания, анализа нуклеотидных и аминокислотных последовательностей использовали пакет программ "Lasergene Core Suite" ("DNASTar", США). Выравнивание последовательностей проводили по алгоритму ClustalW. Филогенетический анализ и построение дендрограмм осуществляли, используя программу MEGA5 по методу ближайшего соседа с бутстреп-тестированием 1000.

Результаты и обсуждение

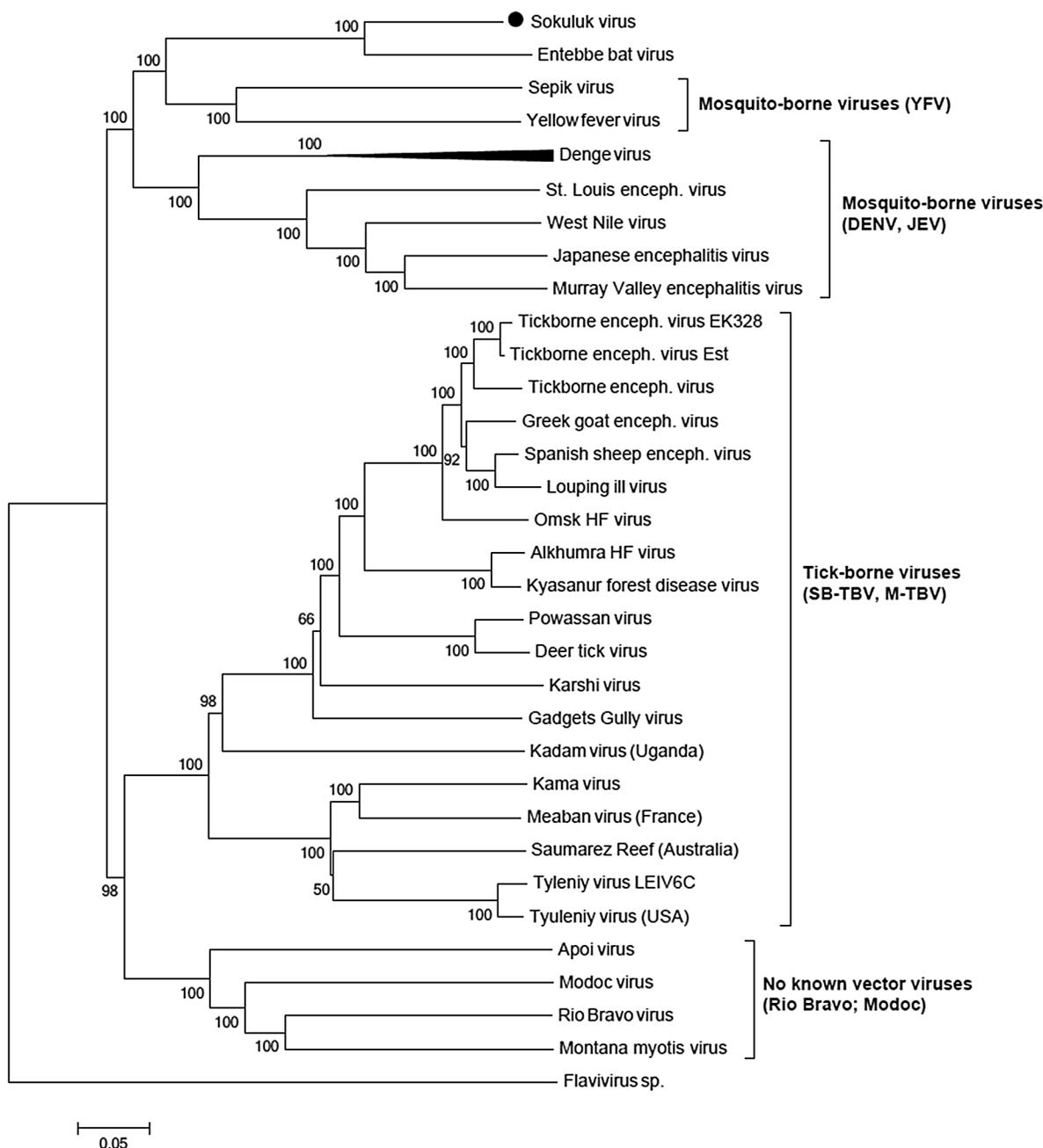
ДНК-библиотеки, приготовленные на основе суммарной РНК из материала, который содержал SOKV, секвенировали методом полногеномного секвенирования

(next-generation sequencing). При анализе полученных данных (с помощью сервиса BLASTX) среди них обнаружили последовательности, обладающие гомологией с вирусами рода *Flavivirus* (*Flaviviridae*). Результаты дальнейшего анализа показали, что мы определили практически полную последовательность генома SOKV, который представлен одноцепочечной РНК позитивной полярности длиной около 10,5 тыс. н.о. и имеет одну открытую рамку считывания, кодирующую полипротеин – предшественник структурных и неструктурных белков.

Для проведения молекулярно-генетического и филогенетического анализа полноразмерные нуклеотидные и аминокислотные последовательности геномов флавивирусов, различных экологических групп выравнивали по алгоритму ClustalW. На основе выровненных последовательностей рассчитали значения генетической дистанции (p-distance) между флавивирусами основных групп, представленные в табл. 2. Наибольшую гомологию (71% на нуклеотидном и 79% на аминокислотном уровне) SOKV имеет с ENTV. Эти данные подтверждают принадлежность SOKV к антигенному комплексу ENTV. Генетическая дистанция между SOKV и ENTV соответствует видовым различиям между флавивирусами одного антигенного комплекса. Так, например, вирус Западного Нила (WNV –) имеет 75% гомологии с вирусом Японского энцефалита (JEV – *Japanese encephalitis virus*). Уровень гомологии SOKV с другими флавивирусами составляет около 45% на нуклеотидном и аминокислотном уровне соответственно. Наиболее близкими к SOKV и ENTV (гомология 50%) являются вирусы комплекса желтой лихорадки (YFV – *Yellow fever virus*, и вирус Сепик). Наиболее дивергентными флавивирусами для SOKV являются вирусы групп Рио-Браво (RBV – *Rio-Bravo virus*) и Модок (MODV – *Modoc virus*), с которыми имеет около 40% гомологии.

Результаты филогенетического анализа, проведенного на основе сравнения полноразмерных нуклеотидных последовательностей, представлены на рисунке. Филогенетически флавивирусы позвоночных делятся на три основные ветви – вирусы с преимущественной передачей клещами (tick-borne viruses), комарами (mosquito-borne viruses) и флавивирусы, переносчик которых неизвестен (no known vector (NKV) viruses) (см. рисунок). На представленном рисунке SOKV вместе с ENTV формируют группу, близкую к YFV в составе ветви комариных флавивирусов.

От рукокрылых (*Chiroptera* Blumenbach, 1779) изолировано более 20 вирусов, примерно половина из которых не была выделена из других природных источников [6]. Летучие мыши (*Microchiroptera* Dobson, 1875) вос-



Дендрограмма, построенная на основе сравнения полных нуклеотидных последовательностей геномов флавивирусов.

приимчивы к заражению многими флавивирусами: JEV [7]; Дакар-бат (DBV – *Dakar bat virus*) [8–11]; летучих мышей Букалаза (BBV – *Bukalasa bat virus*) [12]; ENTV [13]; RBV [14, 15], который имеет близкое родство с вирусом Модок (MODV – *Modoc virus*), изолированным от оленьих хомячков (*Peromyscus maniculatus* Wagner, 1845) на севере Калифорнии [16]; лейкоэнцефалита ночниц Монтаны (MMLV – *Montana myotis leukoencephalitis virus*) [17, 18], выделенным в США и близкородственным BBV; Карей-Айленд (CIV – *Carey Island virus*) [12]; Пномпень (PPBV – *Phnom Penh bat virus*) [19]; Юкосе (YOKV – *Yokose virus*) [20].

Насекомоядные нетопыри-карлики (*V. pipistrellus*), от которых был изолирован SOKV, относятся к сем. гладконосых летучих мышей (*Vespertilionidae* Gray, 1821), которые активны в темное время суток. Их дневные убежища чаще всего находятся на чердаках жилых строений. Ареал *V. pipistrellus* включает Европу, Средиземноморье, Кавказ, Среднюю Азию. Часть популяции в зим-

ний период может мигрировать в Африку, где возможно заражение местными вирусами (в частности, BBV, DBV, ENTV и т.д.). Тесная связь хозяев SOKV с жилыми постройками, а также наличие среди флавивирусов возбудителей энцефалитов и геморрагических лихорадок позволяют рассматривать SOKV как потенциально опасный вирус, способный при определенных условиях вызывать тяжелую патологию у человека.

У людей в Киргизии и Туркмении выявлены комплементсвязывающие антитела (АТ) к SOKV (6,2 и 4% соответственно), что свидетельствует о недавних случаях заражения вирусом [1–4, 21–29]. По данным серологического обследования в Киргизии, домашние животные не включаются в циркуляцию SOKV, однако в Туркмении найдены противовирусные АТ у овец и коров. Изоляция вируса от птиц, не контактирующих с облигатными паразитами летучих мышей, и положительные серологические находки у людей и домашних животных позволяют предположить участие комаров в передаче SOKV.

Между летучими мышами передача вируса осуществляется, вероятно, посредством иксодоидных клещей *Argas vespertilionis* Schreber, 1774 и *Ixodes vespertilionis* Koch, 1844 [25–27, 30].

При экспериментальном заражении полевых воробьев (*Passer montanus* Linnaeus, 1758) SOKV обнаруживали во внутренних органах на 8-е и 25-е сутки после инокуляции (период наблюдения) [31].

Зондирование территории Киргизии и Туркмении проводили в рамках Программы по биобезопасности и изучению биоразнообразия в различных экосистемах Северной Евразии [21, 32–35].

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 13-04-01749а.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lvov D.K., Tsyrcin Y.M., Karas F.R., Timopheev E.M., Gromashevski V.L., Veselovskaya O.V. et al. Sokuluk virus, a new group B arbovirus isolated from *Vespertilio pipistrellus* Schreber, 1775, bat in the Kirghiz S.S.R.. Arch. Gesamte Virusforsch. 1973; 41 (3): 170–4.
2. Тимофеев Е.М. Очаги арбовирусов в юго-западной части Ошской области Киргизской ССР: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2008.
3. Lvov D.K. Arboviral zoonoses of Northern Eurasia (Eastern Europe and the Commonwealth of Independent States). In: Beran G.W., ed. Handbook of zoonoses. Section B: Viral. Boca Raton, London, Tokyo: CRC Press; 1994: 237–60.
4. Варгина С.Г., Стебленко С.К., Карась Ф.Р., Усманов Р.К., Чонтарь И.А., Кенебаева А.М. и др. Исследование вирусов, экологически связанных с птицами Чуйской долины Киргизии. В кн.: Львов Д.К., ред. Экология вирусов. М.: АМН СССР; 1973: 74–80.
5. Entebbe bat virus. In: Karabatsos N. International Catalogue of arboviruses and some others viruses of vertebrates. San Antonio (Texas): American Society of Tropical Medicine and Hygiene; 1985: 385–6.
6. Simmonds P., Becher P., Collett M.S., Gould E.A., Heinz F.X., Meyers G. et al. Family Flaviviridae. In: King A.M.Q., Adams M.J., Carstens E.B., Lefkowitz E.J., eds. Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses. Elsevier Science; 2011: 1003–20.
7. Sulkin S.E., Allen R. Bats as reservoir hosts for arboviruses. In: Proceedings 8-th International Congress Tropical Medicine Malariology. Teheran; 1968: 694.
8. Sulkin S.E., Allen R., Miura T., Toyokawa K. Studies of arthropod-borne virus infections in chiroptera. VI. Isolation of Japanese B encephalitis virus from naturally infected bats. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1970; 19 (1): 77–87.
9. Bres P., Chambon L. Isolation at Dakar of a strain of arbovirus from the salivary glands of the bat (preliminary note). Ann. Inst. Pasteur (Paris). 1963; 104: 705–12 (in French).
10. Shepherd R.C., Williams M.C. Studies on viruses in East African bats (Chiroptera). 1. Haemagglutination inhibition and circulation of arboviruses. Zoonoses Res. 1964; 3 (3): 125–39.
11. Williams M.C., Simpson D.I., Shepherd R.C. Studies on viruses in East African bats. (Chiroptera). 2. Virus isolation. Zoonoses Res. 1964; 3 (3): 141–53.
12. Varelas-Wesley I., Calisher C.H. Antigenic relationships of flaviviruses with undetermined arthropod-borne status. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1982; 31 (6): 1273–84.
13. Lumsden W.H., Williams M.C., Mason P.J. A virus from insectivorous bats in Uganda. Ann. Trop. Med. Parasitol. 1961; 55: 389–97.
14. Burns K.F., Fabinacei C.J. Virus of bats antigenically related to St. Louis encephalitis. Science. 1956; 123 (3189): 227.
15. Johnson H.N. The Rio Bravo virus: virus identified with Group B arthropod-borne viruses by hemagglutination inhibition and complement fixation test. In: Proceedings 9-th Pacific Science Congress. Bangkok, Thailand; 1957; vol. 17: 39.
16. Johnson H.N. Ecological implications of antigenically related mammalian viruses for which arthropod vectors are unknown and avian associated soft tick viruses. Jap. J. Med. Sci. Biol. 1967; 20: 160–6.
17. Bell J.F., Thomas L.A. A new virus, «MML», enzootic in bats (*Myotis lucifugus*) of Montana. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1964; 13: 607–12.
18. Karabatsos N. Characterization of viruses isolated from bats. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1969; 18: 803–9.
19. Salain J.J., Klein J.M., Hébrard G. A new virus, Phnom-Penh bat virus, isolated in Cambodia from a short-nosed fruit bat, “*Cynopterus brachyotis angulatus*” Miller, 1898. Ann. Microbiol. (Paris). 1974; 125 (4): 485–95 (in French).
20. Tajima S., Takasaki T., Matsuno S., Nakayama M., Kurane I. Genetic

- characterization of Yokose virus, a flavivirus isolated from the bat in Japan. Virology. 2005; 332 (1): 38–44.
21. Lvov D.K. Ecological sounding of the USSR territory for natural foci of arboviruses. In: Sov. Med. Rev. Ser. E: Virology Reviews. USA: Harwood Ac. Publ. GmbH; 1993; 5: 1–47.
 22. Lvov D.K. Natural foci of arboviruses in the USSR. In: Sov. Med. Rev. Virol. UK: Harwood Ac. Publ. GmbH; 1987; 1: 153–96.
 23. Львов Д.К. Арбовирусные инфекции в субтропиках и на юге умеренного пояса в СССР. В кн.: Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я., ред. Арбовирусы и арбовирусные инфекции. М.: Медицина; 1989: 235–49.
 24. Варгина С.Г., Карась Ф.Р., Герштейн В.И., Кучук Л.А. Об экологии вируса Сокулук. В кн.: Гайдамович С.Я., Приймаги Л.С., ред. Арбовирусы. Таллин: 1984; 13–4.
 25. Варгина С.Г., Брейненгер И.Г. Мониторинг природных очагов арбовирусов в Киргизии. В кн.: Успехи науки и техники. Серия: Вирусология. Арбовирусы и арбовирусные инфекции. М.: РАН; 1991; 24: 15–6.
 26. Герштейн В.И., Варгина С.Г., Кучук Л.А., Брейненгер И.Г. К экологии арбовирусов, связанных убежищными биоценозами. В кн.: Успехи науки и техники. Серия: Вирусология. Арбовирусы и арбовирусные инфекции. М.: РАН; 1991; 24: 39–40.
 27. Варгина С.Г., Кучук Л.А., Брейненгер И.Г. К вопросу о взаимоотношениях между арбовирусами, переносчиками и хозяевами. В кн.: Успехи науки и техники. Серия: Вирусология. Арбовирусы и арбовирусные инфекции. М.: РАН; 1991; 24: 40–1.
 28. Скворцова Т.М., Громашевский В.Л., Сидорова Г.Л., Хуторецкая Н.В., Аристова В.А., Кондрашина Н.Г. и др. Результаты вирусологического обследования переносчиков на территории Туркмении. В кн.: Львов Д.К., ред. Экология вирусов. М.: АМН СССР; 1974; вып. 2: 139–44.
 29. Варгина С.Г., Брейненгер И.Г., Герштейн В.И. Динамика циркуляции арбовирусов в Киргизии. В кн.: Успехи науки и техники. Серия: Вирусология. Арбовирусы и арбовирусные инфекции. М.: РАН; 1992; 27: 38–45.
 30. Львов Д.К. Природные очаги связанных с птицами арбовирусов СССР. В кн.: Львов Д.К., Ильичев В.Д. Миграции птиц и перенос возбудителей инфекции. М.: Наука; 1979: 37–101.
 31. Карась Ф.Р., Варгина С.Г., Герштейн В.И., Рисольев С.Г., Кучук Л.А. К вопросу о позвоночных хозяевах арбовирусов в природных очагах Киргизии. В кн.: Материалы 10-й Всесоюзной конференции по природной очаговости болезней. Душанбе; 1979: 97–9.
 32. Львов Д.К., Дерябин П.Г., Аристова В.А., Бутенко А.М., Галкина И.В., Громашевский В.Л. и др. Атлас распространения возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации. М.: МЗ РФ; 2001.
 33. Щелканов М.Ю., Громашевский В.Л., Львов Д.К. Роль эколого-вирусологического районирования в прогнозировании влияния климатических изменений на ареалы арбовирусов. Вестник РАН. 2006; (2): 22–5.
 34. Львов Д.К., ред. Организация эколого-эпидемиологического мониторинга территории Российской Федерации с целью противоэпидемической защиты населения и войск: Методические рекомендации. М.: МЗ РФ, Федеральное управление медико-биологических и экстремальных проблем, НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова РАН; 1993.
 35. Львов Д.К. Экология вирусов. В кн.: Львов Д.К., ред. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции. М.: МИА; 2013: 68–86.

REFERENCES

1. Lvov D.K., Tsyrcin Y.M., Karas F.R., Timopheev E.M., Gromashevski V.L., Veselovskaya O.V. et al. Sokuluk virus, a new group B arbovirus isolated from *Vespertilio pipistrellus* Schreber, 1775, bat in the Kirghiz SSR. Arch. Ges. Virusforsch. 1973; 41 (3): 170–4.
2. Timofeev E.M. Foci of arboviruses in southern-western part of Osh district in Kirgiz SSR. PhD thesis. M.; 2008 (in Russian).
3. Lvov D.K. Arboviral zoonoses of Northern Eurasia (Eastern Europe and the Commonwealth of Independent States). In: Beran G.W., ed. Handbook of zoonoses. Section B: Viral. Boca Raton, London, Tokyo: CRC Press; 1994: 237–60.
4. Vargina S.G., Steblenko S.K., Karas F.R., Usmanov R.K., Chontar I.A., Kanebaeva A.M. et al. Investigation of viruses, associated with the birds in Chuiskaya Valley in Kirgiz SSR. In: Lvov D.K., ed. Ecology of the Viruses. Moscow: Acad. Med. Nauk. USSR; 1973: 74–80 (in Russian).
5. Entebbe bat virus. In: Karabatsos N. International Catalogue of arboviruses and some others viruses of vertebrates. San Antonio (Texas): American Society of Tropical Medicine and Hygiene; 1985: 385–6.

6. Simmonds P, Becher P, Collett M.S., Gould E.A., Heinz F.X., Meyers G. et al. Family Flaviviridae. In: King A.M.Q., Adams M.J., Carstens E.B., Lefkowitz E.J., eds. Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses. Elsevier Science; 2011: 1003–20.
7. Sulkin S.E., Allen R. Bats as reservoir hosts for arboviruses. In: Proceedings 8-th International Congress Tropical Medicine Malariology. Teheran; 1968: 694.
8. Sulkin S.E., Allen R., Miura T., Toyokawa K. Studies of arthropod-borne virus infections in chiroptera. VI. Isolation of Japanese B encephalitis virus from naturally infected bats. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1970; 19 (1): 77–87.
9. Bres P., Chambon L. Isolation at Dakar of a strain of arbovirus from the salivary glands of the bat (preliminary note). Ann. Inst. Pasteur (Paris). 1963; 104: 705–12 (in French).
10. Shepherd R.C., Williams M.C. Studies on viruses in East African bats (Chiroptera). 1. Haemagglutination inhibition and circulation of arboviruses. Zoonoses Res. 1964; 3 (3): 125–39.
11. Williams M.C., Simpson D.I., Shepherd R.C. Studies on viruses in East African bats. (Chiroptera). 2. Virus isolation. Zoonoses Res. 1964; 3 (3): 141–53.
12. Varelas-Wesley I., Calisher C.H. Antigenic relationships of flaviviruses with undetermined arthropod-borne status. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1982; 31 (6): 1273–84.
13. Lumsden W.H., Williams M.C., Mason P.J. A virus from insectivorous bats in Uganda. Ann. Trop. Med. Parasitol. 1961; 55: 389–97.
14. Burns K.F., Fabinacei C.J. Virus of bats antigenically related to St. Louis encephalitis. Science. 1956; 123 (3189): 227.
15. Johnson H.N. The Rio Bravo virus: virus identified with Group B arthropod-borne viruses by hemagglutination inhibition and complement fixation test. In: Proceedings 9-th Pacific Science Congress. Bangkok, Thailand; 1957; vol. 17: 39.
16. Johnson H.N. Ecological implications of antigenically related mammalian viruses for which arthropod vectors are unknown and avian associated soft tick viruses. Jap. J. Med. Sci. Biol. 1967; 20: 160–6.
17. Bell J.F., Thomas L.A. A new virus, «MML», enzootic in bats (*Myotis lucifugus*) of Montana. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1964; 13: 607–12.
18. Karabatsos N. Characterization of viruses isolated from bats. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1969; 18: 803–9.
19. Salain J.J., Klein J.M., Hébrard G. A new virus, Phnom-Penh bat virus, isolated in Cambodia from a short-nosed fruit bat, “*Cynopterus brachyotis angulatus*” Miller, 1898. Ann. Microbiol. (Paris). 1974; 125 (4): 485–95 (in French).
20. Tajima S., Takasaki T., Matsuno S., Nakayama M., Kurane I. Genetic characterization of Yokose virus, a flavivirus isolated from the bat in Japan. Virology. 2005; 332 (1): 38–44.
21. Lvov D.K. Ecological sounding of the USSR territory for natural foci of arboviruses. In: Sov. Med. Rev. Ser. E: Virology Reviews. USA: Harwood Ac. Publ. GmbH; 1993; 5: 1–47.
22. Lvov D.K. Natural foci of arboviruses in the USSR. In: Sov. Med. Rev. Virol. UK: Harwood Ac. Publ. GmbH; 1987; 1: 153–96.
23. L'vov D.K. Arbovirus infection in sub-tropic and in southern of tempered latitudes in USSR. In: Lvov D.K., Klimentko S.M., Gaydamovich S.Ya., eds. Arboviruses and arboviral infection. M.: Meditsina; 1989: 235–49 (in Russian).
24. Vargina S.G., Karas F.R., Gershtein V.I., Kuchuk L.A. About ecology of Sokuluk virus. In: Gaydamovich S.Ya., Priimyagi L.S., eds. Arboviruses. Tallin: 1984; 13–4 (in Russian).
25. Vargina S.G., Breinenger I.G. Monitoring of natural foci of arboviruses in Kirgizia. In: Progress in Science and Technics. Series: Virology. Arboviruses and arboviral infection. M.: Russian Academy of Science; 1991; 24: 15–6 (in Russian).
26. Gershtein V.I., Vargina S.G., Kuchuk L.A., Breinenger I.G. About ecology of arboviruses, associated with asylum biocenosis. In: Progress in Science and Technics. Series: Virology. Arboviruses and arboviral infection. M.: Russian Academy of Science; 1991; 24: 39–40 (in Russian).
27. Vargina S.G., Kuchuk L.A., Breinenger I.G. About relations between arboviruses, vectors and hosts. In: Progress in Science and Technics. Series: Virology. Arboviruses and arboviral infection. M.: Rossiyskaya akademiya nauk; 1991; 24: 40–1 (in Russian).
28. Skvortcova T.M., Gromashevsky V.L., Sidorova G.L., Hutoretskaya N.V., Aristova V.A., Kondrashina N.G. et al. Results of virological survey of the vectors in Turkmeniya. In: L'vov D.K., ed. Ecology of the Viruses. M.: Acad. Med. Nauk USSR; 1974; vol. 2: 139–44 (in Russian).
29. Vargina S.G., Breinenger I.G., Gershtein V.I. The dynamic of circulation of arboviruses in Kirgiziya. In: Progress in Science and Technics. Series: Virology. Arboviruses and arboviral infection. M.: Rossiyskaya akademiya nauk; 1992; 27: 38–45 (in Russian).
30. Lvov D.K. Natural foci of arboviruses, associated with the birds in USSR. In: Lvov D.K., Ilyichev V.D. Migration of the birds and transduction of contagium. M.: Nauka; 1979; 2: 37–101 (in Russian).
31. Karas F.R., Vargina S.G., Gershtein V.I., Risol'ev S.G., Kuchuk L.A. About a vertebrate hosts of arboviruses in natural foci in Kirgizia. In: Proceeding of 10th all-union conference for natural-focal illness. Dushanbe; 1979: 97–9 (in Russian).
32. Lvov D.K., Deryabin P.G., Aristova V.A., Butenko A.M., Galkina I.V., Gromashevsky V.L. et al. Atlas of distribution of natural-focal viruses infection on the territory of Russian Federation. M.: Minzdrav RF; 2001 (in Russian).
33. Schelkanov M. Yu., Gromashevsky V. L., Lvov D. K. The role of ecovirological zoning in prediction of the influence of climatic changes on arbovirus habitats. Vesstn. Ross. Acad. Med. Nauk. 2006; 2: 22–5 (in Russian).
34. Lvov D.K., ed. Organization of ecological-epidemiological monitoring in Russian Federation for anti-epidemic defense civilians and army. M.: Minzdrav RF, Federal'noe Upravlenie mediko-biologicheskikh i ekstremalnykh problem, NII virusologii imeni D.I. Ivanovskogo; 1993 (in Russian).
35. Lvov D.K. Ecology of the Viruses. In: Lvov D.K., ed. Guidance on Virology. Viruses and viral Infections. M.: MIA; 2013: 68–86 (in Russian).

Поступила 26.09.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 615.281.8:578.828.6-092:612.017.1.064].07

Е.О. Баранова¹, Н.С. Шастина¹, О.А. Лобач², М.С. Чатаева², Д.Н. Носик², В.И. Швеи¹

Активность димерных аналогов инозитсодержащих фосфолипидов в отношении вируса иммунодефицита человека

¹ФГБОУ «Московский государственный университет тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова», 119571, Москва;

²ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, 123098, Москва

Ранее с целью поиска потенциальных ингибиторов вирусной адсорбции нами был синтезирован ряд димерных аналогов инозитсодержащих фосфолипидов. В настоящей работе показана антиретровирусная активность данных соединений в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) 1-го типа на модели культуры клеток, инфицированных ВИЧ. Наибольшая активность обнаружена у димерного полиола-5, 50% эффективная концентрация которого составила 3,9 мкг/мл. Разработка новых полианионных соединений, способных вмешиваться в ранние стадии репликативного цикла ВИЧ, представляет собой перспективное дополнение антиретровирусной терапии, основу которой составляют ингибиторы вирусных ферментов.

Ключевые слова: анти-ВИЧ-активность; инозитсодержащие фосфолипиды; адсорбция ВИЧ; полианионы

Контактная информация:

Шастина Наталья Сергеевна, канд. хим. наук, доц.; e-mail: inosit@yandex.ru