

РЕДАКЦИОННАЯ КОНЦЕПЦИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020



Формирование популяционного генофонда потенциально угрожающих биобезопасности зоонозных вирусов

Львов Д.К.¹, Гулюкин М.И.², Забережный А.Д.², Гулюкин А.М.²

¹Институт вирусологии имени Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Федеральный научный центр экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко РАН», 109428, Москва, Россия

Проведён анализ возможного формирования популяционного генофонда вирусов с респираторной передачей, способных к развитию пандемий, на различных этапах эволюции биосферы. Наземное формирование генофондов поксвирусов (подсемейство *Entomopoxvirinae*) могло начаться с их перехода с голосеменных растений на членистоногих (карбон, 375 млн лет назад) с дальнейшей эволюцией, связанной с грызунами в палеоцене (75–70 млн лет назад) и разделением на роды (300–500 тыс. лет назад) и респираторной передачей (эпидемии) среди людей (10–2 тыс. лет до н.э.). Возможен возврат натуральной оспы.

Реликты ортомиксовирусов (род *Isavirus*), возможно, были связаны с рыбами (*Ichthya*) (силур, 500–400 млн лет назад), а затем их эволюция была тесно связана с птицами (меловой период, 135–110 млн лет назад) с разделением на роды и респираторной передачей среди людей с эпидемическим распространением (10–2 тыс. лет до н.э.). Последующие пандемии гриппа А могут быть катастрофичными по числу жертв и экономическому ущербу.

Коронавирусы начали формировать генофонд, взаимодействуя с земноводными (подсемейство *Letovirinae*), но в основном с рукокрылыми (*Chiroptera*) в третичном периоде (110–85 млн лет назад), образуя также переход на парнопалых (эоцен, 70–60 млн лет назад) и лишь 10–2 тыс. лет до н.э. приобретая способность к респираторной передаче (в первую очередь, вероятно, представителями рода *Alphacoronavirus*), обособились в сезонную инфекцию людей. Подобная ситуация возможна в ближайшем будущем с SARS-CoV-2. Эпидемические катаклизмы, более серьезные, чем COVID-19, связанные с зоонозными вирусами, вероятно, возникнут и в будущем. Необходим постоянный мониторинг популяционных генофондов зоонозных вирусов.

Ключевые слова: эволюция; популяционный генофонд; *Poxviridae*; *Orthomyxoviridae*; *Coronaviridae*; птицы; грызуны; летучие мыши; филогенетика.

Для цитирования: Львов Д.К., Гулюкин М.И., Забережный А.Д., Гулюкин А.М. Формирование популяционного генофонда потенциально угрожающих биобезопасности зоонозных вирусов. *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(5): 243-258. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-5-1>

Для корреспонденции: Львов Дмитрий Константинович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель отдела экологии вирусов с научно-практическим центром по экологии и эпидемиологии гриппа, Институт вирусологии имени Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8176-6582>. E-mail: dk_lvov@mail.ru

Участие авторов: все авторы в равной мере участвовали в выработке концепции статьи и её написании.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.08.2020
Принята в печать 15.09.2020

Formation of population gene pools of zoonotic viruses, potentially threatening biosafety

Dmitry K. Lvov¹, Michail I. Gulyukin², Alexey D. Zaberezhnyi², Alexey M. Gulyukin²

¹D.I. Ivanovsky Institute of Virology. N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Federation, Moscow, 123098, Russia;

²Federal State Budget Scientific Institution «Federal Scientific Center VIEV», 109428, Moscow, Russia

The possible formation of population gene pools of zoonotic viruses with a respiratory route of transmission and a possibility of a pandemic at different stages of biosphere evolution is analyzed. Forming of Poxviruses (*Entomopoxvirinae*) gene pool could be the beginning of transformation from Plants to Arthropoda (Carbon – 375

million years ago) with further evolution connected with *Rodentia* (Pliocene – 75–70 million years ago) and further separation of genera (500–300 thousand years ago), and respiratory transmission (epidemics) between humans (10–2 thousand years BC). Smallpox comeback would be possible. Orthomyxoviruses relicts (genus *Isavirus*) were possibly connected with *Ichthya* (Silurian – 500–410 million years ago), and then close interaction with *Aves* (the Cretaceous, 125–110 million years ago) with the division of genera and respiratory transmission (epidemics) between humans (10–2 thousand BC). Next pandemic of influenza A could be catastrophic in terms of the number of victims and economic damage.

Coronaviruses formed a gene pool by interaction with *Amphibia* (subfamily *Letovirinae*) and then with *Chiroptera* in Tertiary (110–75 million years ago) with transformation to *Artiodactyla* (Eocene – 70–60 million years ago), and only 10–2 thousand years BC acquired the ability to a respiratory transmission and became *Alphaviruses*, a seasonal infection of humans. A similar situation is possible in the near future with SARS-CoV-2. Pandemics associated with zoonoses even more serious than COVID-19 are likely. Constant monitoring of populational gene pools of zoonotic viruses is necessary

Keywords: *evolution; populational gene pools; viral population; Poxviridae; Orthomyxoviridae; Coronaviridae; Aves, Rodentia; Chiroptera; phylogenetics.*

For citation: Lvov D.K., Gulyukin M.I., Zaberezhniy A.D., Gulyukin F.V. Formation of gene pools of zoonotic viruses, potentially threatening biosafety. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2020; 65(5):243-258. (In Russ., in Engl.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-5-1>

For correspondence: Dmitry K. Lvov – D.Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of epy Department of Ecology of Viruses with Center of Ecology and Epidemiology of Influenza, FSBI «National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya» of Ministry of Health, 123098, Moscow, Russia. E-mail: dk_lvov@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0001-8176-6582>

Information about authors:

Lvov D.K., <http://orcid.org/0000-0001-8176-6582>

Gulyukin M.I., <https://orcid.org/0000-0002-7489-6175>

Zaberezhniy A.D., <https://orcid.org/0000-0001-7635-2596>

Gulyukin A.M., <https://orcid.org/0000-0003-2160-4770>

Contribution: all the authors have equally contributed to the development of the article concept and to the writing of the article.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 30 August 2020

Accepted 15 September 2020

Возникшая в 2019 г. и переросшая в пандемию эпидемия COVID-19 вызвала необходимость вернуться к проблеме новых и возвращающихся (emerging – reemerging) инфекций. Рождение вирусологии как науки и её развитие являются историей этой проблемы [1]. Неожиданно возникающие чрезвычайные эпидемические ситуации в результате природных катаклизмов или криминальных действий представляют угрозу национальной и глобальной биобезопасности, поскольку борьба на этапе их возникновения трудна или невозможна. Вирусы поражают всё живущее на земле – представителей царств Вирусов (виофаги), Архей, Бактерий, Водорослей, Растений, Грибов, Простейших, Животных и человека (табл. 1). Все вирусные инфекции человека изначально были зоонозами, возбудители которых в результате эволюции преодолели межвидовой (межтаксонный) барьер и со временем стали циркулировать в человеческой популяции, превратившись в зооантропонозы и антропонозы. С появлением у гоминин *Homo sapiens* артикуляции в современной эпохе четвертичного периода кайнозойской эры появилась возможность передачи вирусов (оспа, грипп, комплекс сезонных респираторных вирусов) респираторным путём. Однако этому предшествовали эволюционные события в популяциях вирусов и их хозяев длиной порядка 3,5 млрд лет, связанные с эволюцией среды обитания. Важнейшими этапами являлись появление прокариот

в архее, эукариот в протерозое, зарождение основных типов животных в кембрии, возникновение рыб в силуре, земноводных в девоне, пресмыкающихся в карбоне-юрре (палеозой–мезозой), насекомоядных млекопитающих и птиц в меловом периоде мезозоя, летучих мышей в третичном периоде кайнозоя, грызунов в палеоцене, парноногих в эоцене (см. табл. 1).

Все эти события предшествовали появлению человека. В палеоцене появились первые приматы, а останки первых предков человека (семейство *Pongidae*) отнесены к олигоцену. Гоминиды появились в плиоцене, а питекантропы и другие гоминины (род *Homo*) установлены в плейстоцене четвертичного периода. Предки *H. sapiens* уже в начале современного периода начали взаимодействовать с популяциями вирусов животных. А после появления у гомининов артикуляции стали активно распространяться вирусы, способные к респираторной передаче (см. табл. 1). Одомашнивание животных, проходившее 20–10 тыс. лет назад, существенно активизировало переход вирусов животных на людей [2]. Эволюция вирусов в природных экосистемах в результате изменений их популяционного генофонда создаёт угрозу постоянного появления новых генетических кластеров. Эти процессы лежат в основе возникновения новых и возвращающихся инфекций.

Процесс межпопуляционного взаимодействия вирусов и их хозяев в меняющихся условиях среды обита-

Таблица 1. Схема основных этапов* эволюции биосферы и возможное их влияние на генофонд вирусов
Table 1. Scheme of stages* of the evolution of biosphere and its possible influence on viral gene pools

Эра Era	Период Period	Эпоха Epoch	Возраст (млн лет) Age (mln years)	Фоновые представители биосферы и их предшественники Background representatives of biosphere and their predecessors	Известные потенциальные вирусы (последствия взаимодействия) Known potential viruses (interaction consequences)
Архей Протерозой			3500–2000	Прокариоты: археи (<i>Archaea</i>)	≥ 9 семейств (Myo-, Sipro-, Ampulla- и др.)
			2000–1000	Прокариоты: бактерии (<i>Bacteria</i>) Эукариоты: простейшие (<i>Protozoa</i>); водоросли (<i>Algae</i>); грибы (<i>Fungi</i>); растения (<i>Plant</i>). Беспозвоночные животные (морские) (<i>Invertebrata</i>)	≥ 12 семейств (Myo-, Podo-, Sipro- и др.) ≥ 6 семейств (Reo-, Pseudo-, Mini- и др.) ≥ 9 семейств (Phycodna-, Pseudo-, Endoma и др.) ≥ 14 семейств (Pseudo-, Endoma-, Partiti- и др.) ≥ 26 семейств (Gemini-, Reo-, Rhabdo- и др.) ≥ 25 семейств (Vasulo-, Reo-, Meta-, Pox- и др.) Межтаксонный переход вирусов
Палеозой	Кембрий		1000–550	Членистоногие морские (<i>Arthropoda</i>), трилобиты	Начало перехода голосеменных растений на сушу
	Ордовик		550–500	Зарождение большинства типов современных животных Моллюски, трилобиты Линшайники	
Мезозой	Силур		500–410	Хвощи, папоротники Паукообразные (морские) (<i>Arachnoidea</i>) Позвоночные: рыбы (<i>Ichthyia</i>)	
	Девон		410–375	Класс земноводные (<i>Amphibia</i>)	≥ 11 семейств (Orthomyxo-, Reo-, Rhabdo- и др.)
	Карбон		375–325	Папоротники, плауны Появление класса пресмыкающихся (<i>Reptilia</i>), господство членистоногих (<i>Arthropoda</i>)	≥ 4 семейств (Adeno-, Irido-, Alloherpes и др.)
	Пермь		325–240	Господство пресмыкающихся (<i>Reptilia</i>)	≥ 18 семейств (Pox-, Reo-, Rhabdo- и др.)
	Триас		240–225	Расцвет пресмыкающихся (<i>Reptilia</i>) Покрытосеменные растения (<i>Plants</i>)	≥ 7 семейств (Adeno-, Irido-, Reo-, Parvo- и др.)
	Юра		225–135	Расцвет пресмыкающихся (<i>Reptilia</i>)	≥ 26 семейств (Reo-, Rhabdo-, Gemini- и др.)
Кайнозой	Мел		135–110	Класс Млекопитающие (<i>Mammalia</i>): отряд Насекомоядные (<i>Insectivora</i>) Птицы (<i>Aves</i>)	≥ 7 семейств (Adeno-, Irido-, Reo- и др.) ≥ 31 семейства (Herpes-, Adeno-, Reo- и др.)
	Третичный		110–85	Отряд Летучие мыши (<i>Chiroptera</i>)	≥ 20 семейств (Orthomyxo-, Adeno-, Reo- и др.)
	Палеоген	Палеоцен	75–70	Расцвет птиц и плацентарных млекопитающих Отряд Грызуны (<i>Rodentia</i>) Отряд Приматы (<i>Primates</i>)	≥ 10 семейств (Cоропа-, Adeno-, Reo- и др.) Формирование генофондов Orthomyxo-, Cоропа-, Pox- и др. >23 семейств (Pox-, Hanta-, Reo-, Herpes- и др.)
		Эоцен	70–60	Парнопадные (<i>Artiodactyla</i>) Непарнопадные (<i>Perissodactyla</i>)	≥ 26 семейств (Cоропа-, Pox-, Orthomyxo- и др.)
		Олигоцен	60–40	Подотряд человекоподобные (<i>Anthropoidea</i>) Семейство Мартышковые (<i>Cercopithecoidea</i>) Семейство Человекообразные (<i>Pongidae</i>)	≥ 24 семейства (Pox-, Orthomyxo-, Reo- и др.) ≥ 18 семейств (Pox-, Orthomyxo-, Reo- и др.)
	Неоген	Миоцен	40–25	Грызуны (<i>Rodentia</i>): семейство Белчичи (<i>Sciuridae</i>) подсемейство Наземные белчичи (<i>Marmotinae</i>) семейство Хомячки (<i>Cricetidae</i>) подсемейство Песчанки (<i>Gerbillinae</i>) подотряд Мышеобразные (<i>Myomorpha</i>)	≥ 20 семейств (Adeno-, Pox-, Reo-, Picoпа- и др.) Случайные заражения особей без эпидемических последствий <i>Poxviridae</i> <i>Herpadnaviridae</i> , <i>Poxviridae</i> <i>Poxviridae</i> <i>Poxviridae</i> <i>Poxviridae</i> , <i>Hantaviridae</i> , <i>Herpesviridae</i>
	Четвертичный	Плейстоцен	25–6 5–1	Семейство Люди (<i>Hominidae</i>) Подсемейство Гоминины (<i>Homininae</i>) Род <i>Homo</i> : <i>H. rithesanthropus</i> , <i>H. sinanthropus</i> и другие гоминины	Случайные заражения отдельных особей Прямое заражение. Активизация контактов с животными на охоте

Окончание табл. см. на стр. 246.

Эра Era	Период Period	Эпоха Epoch	Возраст (млн лет) Age (mln years)	Фоновые представители биосферы и их предшественники Background representatives of biosphere and their predecessors	Известные потенциальные вирусы (последствия взаимодействия) Known potential viruses (interaction consequences)
		Современная	500–300 тыс.	<i>H. heidelbergensis</i> , <i>H. neanderthalensis</i> и другие представители предков <i>H. sapiens</i>	Начало взаимодействия популяций вирусов и гоминин. <i>Poxviridae</i> — разделение на роды
			300–40 тыс.	<i>H. sapiens</i> (формирование популяционного генофонда); приобретение артикуляции; начало одомашнивания (собаки)	Способность вирусов к респираторной передаче (оспа, грипп, коронавирусы и другие инфекции)
			10–2 тыс. до н. э.	Первые цивилизации; одомашнивание парнокопытных (овцы, козы, крупный рогатый скот, свиньи), непарнокопытных (лошади), птиц (утки, гуси, куры, индейки); заселение грызунов в жильё	Взаимодействие популяционных генофондов <i>H. sapiens</i> , домашних животных и вирусов; эпидемии вирусов с респираторной передачей; эпизоотии вирусов с алиментарной передачей; переход зоонозов в зооантропонозы и антропонозы
			2 тыс. лет до н. э. – XIX в. XXI в.	Формирование цивилизаций и активизация контактов (переселение народов, войны, торговля, колонизация, освоение новых территорий) Высокая численность и плотность населения Транспортные потоки, глобализация Крупные хозяйства сельскохозяйственных животных	Увеличение числа антропонозов, возникновение новых и возвращающихся инфекций Пандемии и панзоотии

Примечание. *Использована одна из существующих схем. Некоторые расхождения в хронологии не имеют принципиального значения в рамках обсуждаемой проблемы.

Note. *One of the existing schemes was used. Some discrepancies in chronology are not of fundamental importance in the framework of the problem under discussion.

ния, другими словами, экологии вирусов, определяет изменения популяционного генофонда – его эволюцию. Популяция является единицей эволюции. Изучение популяционного генофонда и направленности его изменений имеет исключительно важное значение в раскрытии причин, ведущих к возникновению эпизоотий и эпидемий [3]. Как происходит выплеск вирусных популяций из обычных экологических ниш, где популяции сохраняются в период между эпидемиями, почему меняются свойства популяций? Ответы на эти вопросы необходимы для прогноза возникновения чрезвычайных эпидемических ситуаций. Поэтому необходимы системные исследования по раскрытию основных закономерностей, обеспечивающих сохранение вирусов в биосфере, выявлению молекулярно-генетическими методами путей их эволюционной изменчивости, определению основных законов движения генетического материала в вирусных популяциях и формирования их генофонда.

В процессе эволюции складываются наиболее удачные с точки зрения сохранения видов взаимоотношения между вирусами и хозяевами [3, 4], что чаще всего соответствует среднему уровню вирулентности возбудителя и восприимчивости хозяина. Например, персистенция вирусов в организме птиц и летучих мышей обеспечивает их диссеминацию на огромной территории в период сезонных миграций. Эпидемии и эпизоотии чаще всего являются лишь эпизодом в существовании вирусной популяции. Они происходят, например, в случае вирусов гриппа А (H5N1) при перемещении от диких птиц к домашним. Циркулирующие среди диких птиц в результате длительной (возможно, на протяжении десятков миллионов лет) взаимной адаптации низковирулентные штаммы трансформируются в высоковирулентные, в частности, в результате замены E627K в белке PB2 [5].

За последние 120 лет в мире, в том числе и в России, возникли и распространились не менее 10 пандемий и панзоотий, вызванных зоонозными вирусами с воздушно-капельным (алиментарным у птиц) путём заражения. Летальность среди людей была в пределах 0,1–50%, среди домашних птиц – 20–90%. Жертвами стали порядка 500 млн человек (табл. 2), экономический ущерб превысил сотни миллиардов, возможно, триллионы долларов. В природных биомах эти или генетически близкие возбудители циркулируют среди грызунов (вирус оспы – *Poxviridae*; *Orthopoxvirus*), птиц (вирусы гриппа – *Orthomyxoviridae*; *Alphainfluenzavirus*), летучих мышей (коронавирусы – *Coronaviridae*, *Betacoronavirus*; подроды *Merbecovirus* и *Sarbecovirus*).

Семейство *Orthomyxoviridae*, возможно, начало формироваться (род *Isavirus*) с силурийского периода палеозойской эры (более 400 млн лет назад) в связи с появлением рыб. В карбоне (378–325 млн лет назад) с появлением наземных членистоногих (*Arthropoda*) могли появиться представители родов *Thogotovirus* и *Quaranjavirus*. В меловом периоде мезозойской эры (110–135 млн лет назад) стало возможным формиро-

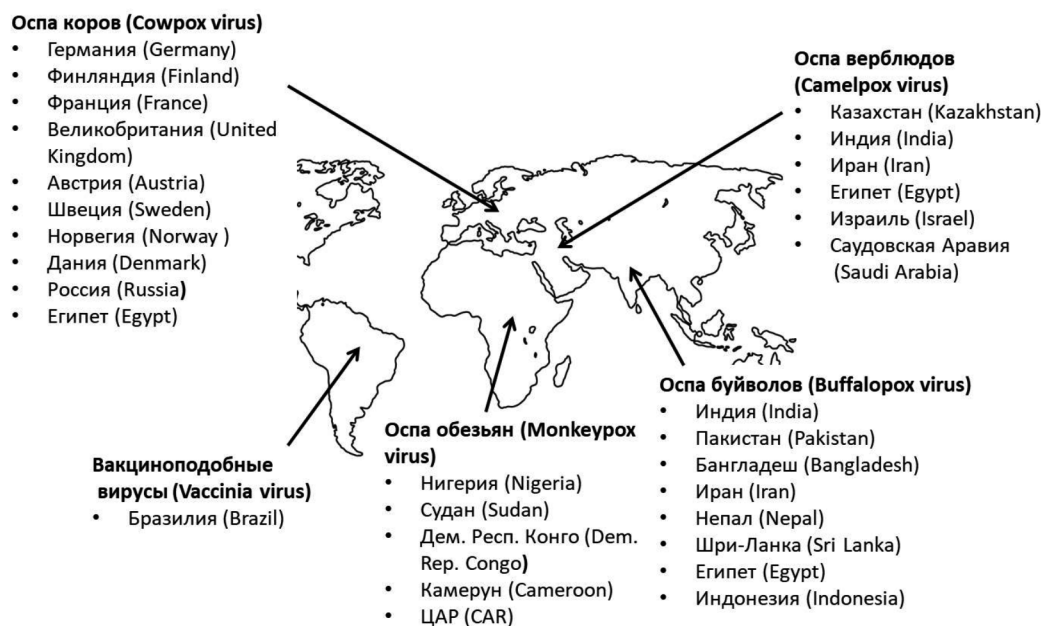


Рис. 1. Активизация очагов существующих ортопоксвирусов в мире после ликвидации натуральной оспы.
Fig. 1. Activation of foci of existing Orthopoxviruses in the world after the eradication of smallpox.

вание рода *Alphainfluenzavirus*, представители которого тесно связаны с птицами (см. **табл. 1**).

В карбоне могли возникнуть поксвирусы (подсемейство *Entomopoxvirinae*), адаптированные к насекомым (*Insecta*). Дальнейшая эволюция поксвирусов (подсемейство *Chordopoxvirinae*) продолжалась в популяциях грызунов (*Rodentia*) в палеоцене (75–70 млн лет назад) с дальнейшей эволюцией в популяциях парноногих (*Artiodactyla*) в эоцене (70–60 млн лет назад). Окончательное разделение поксвирусов на роды произошло уже в современную эпоху четвертичного периода около 500 тыс. лет назад (**табл. 3, рис. 1**) [6–9]. Основными природными хозяевами остались грызуны (*Rodentia*) (см. **табл. 2**). Они служат основным природным резервуаром для ортопоксвирусов. Природные очаги расположены на огромной территории — от тропических пустынь до субарктической тундры (см. **рис. 1**) [9]. Теоретически возможен возврат проникновения вируса натуральной оспы, как это по крайней мере трижды происходило в прошлом [6–10]. Кстати, использование вируса оспы террористами, по мнению американских аналитиков, сравнимо по ущербу со взрывом водородной бомбы [11]. Летальность при заболеваемости оспой достигает 40–60% при воздушно-капельном пути заражения.

Очевидно, что подобный ход эволюции зоонозных ортопоксвирусов нельзя исключить в будущем, с постепенным переходом от диких животных к домашним, а затем и к человеку [8–10, 12]. Тревогу вызывают участвовавшие в последние годы, включая 2020 г., массовые вспышки оспы обезьян среди людей в Африке. Исследования показали, что природным резервуаром вируса являются грызуны — по крайней мере 4 вида белок (*Sciuridae: Rodentia*) в Западной и Центральной

Африке, у которых установлено заболевание при бессимптомном течении инфекции. Таким образом, оспа обезьян фактически — оспа белок и других грызунов [13–21]. В последние годы в Бразилии, Индии, Пакистане регистрируются вспышки среди домашних животных и контактирующих с ними людей, вызываемые зоонозными осповирусами, связанными с грызунами. Мы изолировали осповирус Мурман от полевки экономки *Microtus oeconomus* в незаселенной Ловозерской тундре Кольского полуострова [22]. На основе секвенирования генома выявлены 11 изолированных в Африке, Азии и Америке ортопоксвирусов. По расчету специалистов из новосибирского ФБУН ГНЦ «Вектор» Роспотребнадзора, произведенному на основании анализа скорости накопления мутаций в геноме, разделение поксвирусов из вируса-прародителя началось около 500 тыс. лет назад. Расчеты показали, что эволюционно близкие к вирусу натуральной оспы виды оспы верблюдов и африканских гололапых песчанок (*Tatera*) выделились из единого предка около 4 тыс. лет назад [6, 7, 23, 24]. Все это определяет возможность выплеска вируса в популяцию людей на фоне практического отсутствия коллективного иммунитета (**рис. 2**) [9]. Последствия будут катастрофическими. Это определяет необходимость разработок противооспенной вакцины четвертого поколения и эффективных и безопасных химиопрепаратов.

Особенно опасны вирусы с высокой степенью изменчивости генома — в первую очередь, вирусы семейства *Orthomyxoviridae*. Четыре рода вирусов гриппа (*Alphainfluenzavirus*, *Betainfluenzavirus*, *Gammainfluenzavirus* и *Deltainfluenzavirus*) передаются респираторным путём и вызывают ежегодные эпидемии и пандемии среди людей, а при передаче через воду и корм — эпизоотии и панзоотии диких и до-

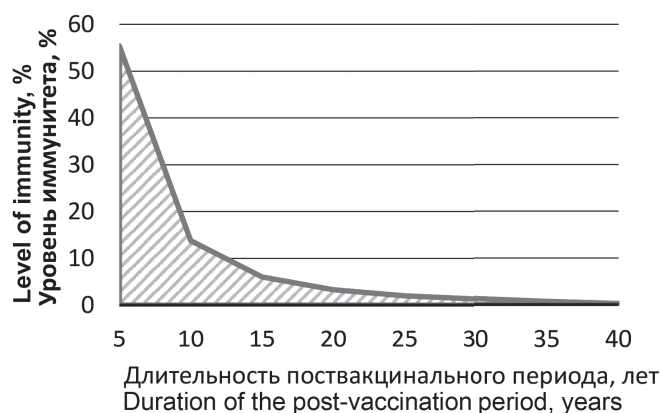


Рис. 2. Продолжительность противооспенного поствакцинального иммунитета.

Fig. 2. Duration of smallpox post-vaccination immunity.

машных животных, прежде всего птиц. Вирусы родов *Thogotovirus* и *Quaranjavirus*, обнаруженные и на территории России, передаются чувствительным позвоночным животным и человеку через укусы иксодовых и аргасовых клещей. Вирусы рода *Isavirus* поражают рыб (рис. 3) [9].

Наибольшее значение в рамках проблемы новых инфекций имеют вирусы гриппа А. Сегментированный геном содержит 8 генов, кодирующих вирусные белки, что создает условия для рекомбинаций генов в случае одновременной репликации двух и более вирусов в одном организме. Возникающие рекомбинанты, обеспечивая высокую степень изменчивости, могут иметь различные биологические и антигенные свойства, что помогает им (в случае включения в популяционный генофонд) преодолевать защитные клеточные системы хозяина и обеспечивает в ряде случаев возникновение панзоотий и пандемий [25].

Вирусы гриппа А широко распространены в биосфере, по последним данным, даже в океанском план-

ктоне, но основным природным резервуаром являются птицы. Эти популяционные взаимосвязи прочно установилось с мелового периода мезозойской эры (100–130 млн лет назад). И лишь 2–10 тыс. лет до н. э., с возникновением первых цивилизаций, вирусы гриппа А, изменив рецепторную аффинность с $\alpha 2-3$ на $\alpha 2-6$, приобрели способность к респираторной передаче среди людей с возникновением эпидемий, а позднее – пандемий. В наши дни людей на Земле на несколько порядков больше, чем можно было бы ожидать для популяций млекопитающих нашего размера. Это идеальные условия для возникновения пандемий. Природные очаги вирусов гриппа широко распространены и в настоящее время. Обследование нами территории Северной Евразии выявило циркуляцию среди птиц 15 из 18 известных субтипов вирусов гриппа А, в том числе H5, с которым связана возникшая в 2003 г. тяжелейшая эпизоотия, а затем панзоотия среди домашних птиц (рис. 4) [25]. Погибли и были уничтожены сотни миллионов птиц в странах Юго-Восточной Азии и Океании. Заражались и гибли люди (см. табл. 3) [26]. В апреле 2005 г. на озере Кукунор в провинции Цинхай КНР, в северо-восточной части Тибетского плато, вспыхнула эпизоотия среди диких птиц. Во время весеннего перелета вирусные штаммы переместились на север, вдоль Джунгарского миграционного русла, между Тянь-Шанем и Монгольским Алтаем, связывающего Юго-Восточную Азию со Средней Азией и Западной Сибирью. Западно-Сибирские высоковирулентные штаммы HPAI формируют достаточно компактную генетическую Цинхай-Сибирскую группу 2.2.

В начале апреля 2008 г. вирус проник с мигрирующими птицами на территорию юга Приморского края, распространившись далее на север. С появлением Уссурийского клэйда в Северной Евразии сформировались генетические кластеры: Цинхай-Сибирский кластер (2.2) — в западном, Уссурийский (2.3.2) — в восточном секторе Северной Евразии

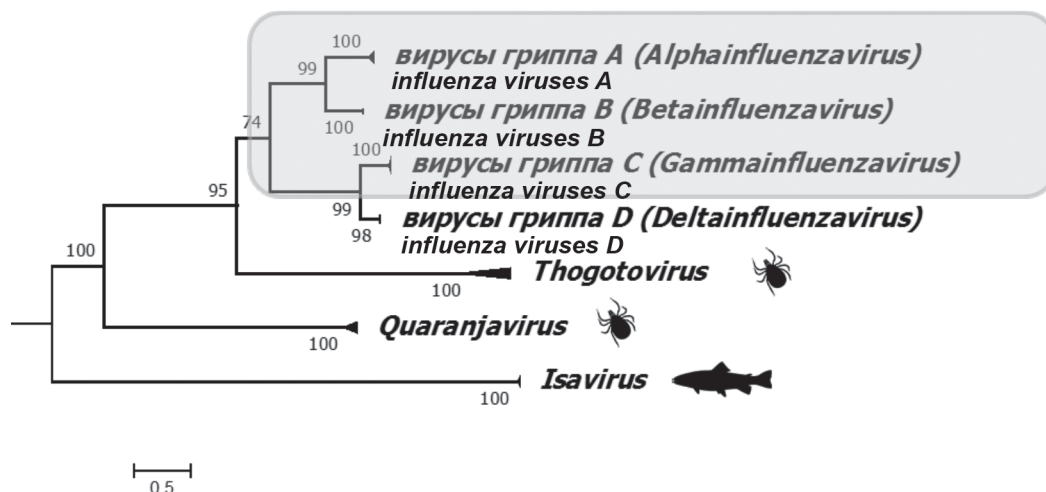


Рис. 3. Филогенетическая структура семейства Orthomyxoviridae.

Fig. 3. Phylogenetic structure of the Orthomyxoviridae family.

Таблица 3. Вирусные пандемии (панзоотики) зоонозного происхождения с респираторным (алиментарным) заражением (1900–2020 гг.)
Table 3. Viral pandemics (panzootics) of zoonotic origin with a respiratory (alimentary) infection (1900–2020)

Период Date range	Возбудитель Infection agent		Заболевание Disease			Источники инфекции Source of infection			
	семейство/подсемейство family/subfamily	род/подрод genus/subgenus	вирус virus	название name	место обнаружения location	летальность, % lethality, %	погибло number of deaths	природный резервуар natural reservoir	промежуточные хозяева вируса intermediate hosts
В XX в. до 1977 г.	<i>Poxviridae</i>	<i>Orthoroxvirus</i>	<i>Varicella major virus</i>	Натуральная оспа	Индостан повсеместно	40–50	300 млн (в XX в.)	Грызуны	Буйволы, обезьяны
1918–1919 гг.	<i>Orthomyxoviridae</i>	<i>Alpha influenza virus</i>	A/H1N1	«Испанка» грипп	США повсеместно	0,5	100 млн	Птицы водного комплекса	Домашние птицы
1956–1958 гг.			A/H2N2	«Азиатский» грипп	КНР повсеместно	0,02	> 4 млн	То же Ibid	–
С 1968 г. по настоящее время			A/H3N2	«Гонконгский» грипп	КНР повсеместно	0,01	> 1 млн	–	–
С 2009 г. по настоящее время			A/H1N1/pdm09	«Пандемический» грипп	Мексика, США повсеместно	0,1	> 5 млн	–	–
С 2003 г. по настоящее время			A/H5N1	Грипп птиц*	КНР**	50	455	–	–
С 2013 г. по настоящее время			A/H7N9	Грипп птиц*	КНР	40	615	–	–
С 2014 г. по настоящее время			H5N6	Грипп птиц*	КНР	30	77	–	–
С 2012 г. по настоящее время	<i>Coronaviridae</i> <i>Coronavirinae</i>	<i>Betacoronavirus</i> <i>Merbecovirus</i>	MERS-Cov	Ближневосточный респираторный синдром MERS-Cov	Саудовская Аравия, Объединенные Арабские Эмираты	35	876	Летучие мыши	Верблюды
2002–2003 гг.		<i>Betacoronavirus</i> <i>Sarbecovirus</i>	SARS-Cov	Тяжелый острый респираторный синдром SARS-Cov	КНР*	11	100 тыс.	То же	Циветты и другие животные, экологически связанные с летучими мышами
С 2019 г. по настоящее время			SARS-Cov-2	COVID-19	КНР повсеместно	2,0–4,5	Более 1 млн	–	Панголины и другие животные, экологически связанные с летучими мышами
Всего							Около 500 млн		

Примечание. *Эпидемические вспышки. **Панзоотии. Ежегодно от гриппа погибают 250–600 тыс. человек.

Note. *Epidemic outbreaks. **Panzootics. Flu kills 250–600 thousand people every year.

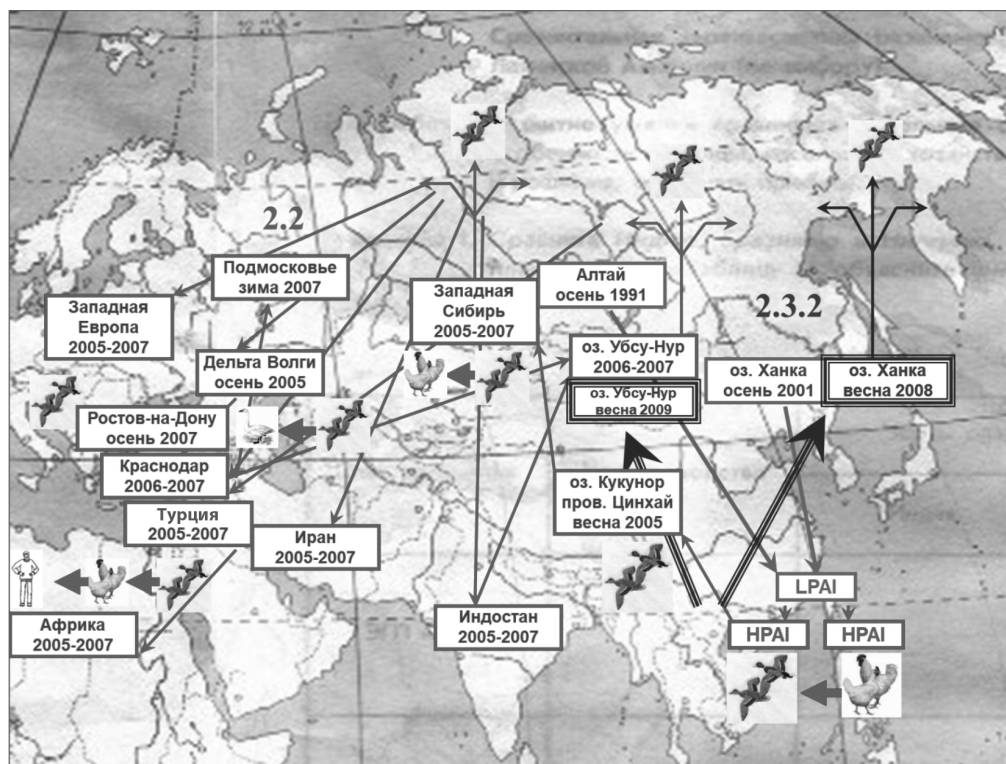


Рис. 4. Последствия проникновения высоковирулентного вируса гриппа А (H5N1) в Северную Евразию (весна 2005 г. – весна 2008 г.).
Fig. 4. Consequences of the penetration of a highly virulent A (H5N1) influenza virus into Northern Eurasia (spring 2005 – spring 2008).

(рис. 4). Смертность от птичьего гриппа H5N1 в мире среди людей продолжает оставаться очень высокой — 60%. Это выше, чем при натуральной оспе. На июль 2020 г. в мире выявлено 879 случаев среди людей в 16 странах Юго-Восточной Азии, Египте. Вирус продолжает циркулировать в природных биомах на территории России [27, 28].

Инфекционный процесс начинается с прикрепления вируса гриппа к клеточному рецептору – производному сиаловой кислоты, присоединенному к галактозе или глюкозамину $\alpha 2$ -3- или $\alpha 2$ -6-связью, которая опознается вирусами гриппа в зависимости от хозяйской принадлежности. Вирусы гриппа человека инфицируют клетки, на которых представлены $\alpha 2$ -6-рецепторы, расположенные на назальной слизистой оболочке. Содержание этих рецепторов постепенно убывает в ряду: носоглотка, трахея, бронхи, бронхиолы. $\alpha 2$ -3-Рецепторы выявлены на бронхиальных и альвеолярных клетках с убыванием вверх по респираторному тракту, а у птиц – на клетках эпителия кишечника [27]. Новый пандемический вирус H1N1pdm09, появившийся на границе Мексики и США, является реассортантом двух свиных вирусов американского и евро-азиатского генотипов. Вирус сменил рецепторную специфичность с $\alpha 2$ -3 на $\alpha 2$ -6, получив возможность репродукции в верхних отделах респираторного тракта, и приобрел тем самым уникальную способность вирусов гриппа к неограниченному распространению с заметной смертностью среди людей (см. табл. 3).

Рост вирулентности, в частности, связан с мутацией в рецепторсвязывающем сайте 222 гемагглютинина HA1 с заменой аспарагиновой кислоты на глицин или аспарагин. Вирус в этом случае меняет рецепторную специфичность с $\alpha 2$ -6 на $\alpha 2$ -3 и приобретает способность к поражению нижних отделов респираторного тракта, вызывая пневмонию с летальным исходом. Мы провели генетическую экспертизу свыше 100 материалов от больных с летальным исходом. Смерть наступила во всех случаях от первичной пневмонии. В 70% случаев секвенирование выявило мутанты пандемического вируса в легочной ткани умерших пациентов, невакцинированных и не получавших на ранних сроках противовирусных препаратов. Мутанты при этом потеряли способность ($\alpha 2$ -6 аффинность рецепторов) к респираторной передаче. В случае её сохранения ($\alpha 2$ -3– $\alpha 2$ -6) последствия могут быть катастрофическими, экспериментальная возможность таких событий доказана [29, 30].

С февраля 2013 г., т.е. в начале сезона весенней миграции птиц, в Китае была выявлена заболеваемость людей, этиологически связанная с другим вирусом птичьего гриппа А – H7N9. На середину сентября 2019 г. лабораторно подтверждены 1567 случаев заражения людей с 40% летальностью, как при натуральной оспе. Вирус появился в результате реассортации вирусов гриппа А диких птиц. Он был занесен на территорию России дикими птицами с образованием природных очагов инфекции. Затем вирус был доставлен мигрирующими птицами из Азиатской тундры на

Таблица 4. Генетические клады вируса гриппа А птиц субтипов H5, H7, H9, H1
Table 4. Genetic clades of subtypes A(H5), A(H7), A(H9), and A(H1) of Influenza virus A

Генетический клайд (подтип) Genetic clade (subtype)		Хозяин (птицы) Host (birds)	Распространение Distribution	Наличие кандидата в вакцинные процедуры Availability of vaccine candidate
1.	H5N1	Дикие и домашние	Евразия, Африка	+
1.1.	H5N1	Домашние	Юго-Восточная Азия	+
1.1.2.	H5N1	Дикие	Юго-Восточная Азия	+
2.1.1.	H5N1	Домашние	КНР	+
2.1.3.2.	H5N1	Домашние	Юго-Восточная Азия	+
2.1.3.2a	H5N1	Домашние	Юго-Восточная Азия	+
2.2.	H5N1	Дикие, домашние	КНР, РФ, Евразия, Африка	+
2.2.1.	H5N1	Домашние	Африка (Египет), Азия (Турция)	+
2.2.1.1.	H5N1	Домашние	Африка (Египет)	+
2.2.1.2.	H5N1	Дикие и домашние	Евразия, Африка (Египет)	+
2.3.2.1.	H5N1	Дикие	КНР	+
2.3.2.1a	H5N1	Домашние	Индия, КНР, Непал, Бангладеш, РФ	+
2.3.1.1c	H5N1	Домашние	Юго-Восточная Азия, Африка (Камерун)	+
2.3.2.1a	H5N1	Дикие, домашние	Бангладеш*, Индия*, Непал	+
2.3.2.1в			КНР	+
2.3.2.1с	H5N1	Домашние	Юго-Восточная Азия	+
2.3.4.4h	H5N8	Дикие и домашние	КНР*, Лаос, Япония, Вьетнам*, Египет*	+
2.3.4.2.	H5N8	Домашние, дикие	Бангладеш, КНР, Казахстан, Ирак*	+
2.3.4.4a	H5N8	Дикие и домашние	Азия, Европа, Африка, Америка, Польша*	+
2.3.4.4с	H5N2	Дикие и домашние	КНР*, Южная Корея, Вьетнам, Япония, Филиппины	+
2.3.4.4е	H5N2/N8	Домашние	КНР, Камбоджа*, Болгария*, Германия*	–
2.3.4.4.б	H5N8	Дикие, домашние	Чехия*, Грузия, Нидерланды, Черногория, Венгрия*, РФ*	–
7.1.	H7N9	Домашние	Вьетнам	+
7.2.	H7N9/N2	Дикие	КНР, Нидерланды*	+
	H7N4	Домашние	КНР	–
	H9N2	Дикие, домашние	Азия, Африка	+
	H1N2	Домашние (свиньи)	США*, Бразилия*, Германия*	–

* Циркуляция в 2020 г.
* Circulation in 2020.

Тихоокеанское побережье Америки, а впоследствии по миграционным руслам за 2–3 года проник в центральную и восточную части континента [9].

Необходимо заблаговременное изготовление кандидатов вакцинных штаммов для использования при будущих гриппозных пандемиях. К настоящему времени в мире биоинженеры уже сконструировали порядка 20 вакцинных штаммов ко всем известным генетическим клайдам вируса H5 и другим зоонозным вирусам гриппа А (табл. 4) [31]. Основные исследования проведены в США, существенный вклад внесли китайские и британские исследователи. В РФ получен только один штамм [32]. Наличие этих штаммов не предотвратит катастрофу, но минимизирует последствия.

Необходима также дальнейшая разработка противовирусных химиопрепаратов с новым механизмом действия. Весьма перспективен, в частности, Балоксавир (Baloxavir Marboxil), разработанный фирмой Roche в 2018 г., блокирующий на ранней стадии репликацию вируса за счет ингибирования эндонуклеазы полимеразного комплекса. Препарат уже зарегистрирован в США, Японии и ряде других стран и необходим в качестве резерва.

Нами была проанализирована ситуация с вирусом рода *Betacoronavirus* (*Coronaviridae: Coronavirinae*)

[33, 34]. Основным природным резервуаром вирусов подсемейства *Coronavirinae* являются летучие мыши (см. табл. 2) [35–42]. Причём сходные с эпидемическими вирусы выделены, помимо Китая, от летучих мышей в Западной Европе [43–45], Америке [46,47], Африке [48, 49].

Взаимная адаптация популяций летучих мышей и коронавирусов могла начаться в третичном периоде кайнозойской эры (110–85 млн лет назад) с последующим формированием подсемейства *Orthocoronavirinae*. В отряд Рукокрылых (*Chiroptera*) входит не менее 16 семейств, 170 родов и около 850 видов, он занимает по числу видов второе место после грызунов. Рукокрылые служат очень важным природным резервуаром для зоонозных вирусов. Накопился огромный популяционный генофонд, позволяющий распространяться представителям этого подсемейства (*Coronavirinae*) среди птиц и млекопитающих, включая людей, хищных, непарнопалых, парнопалых, грызунов, зайцеобразных, насекомоядных (см. табл. 2). Представители подсемейства *Letovirinae*, адаптированные к земноводным (*Amphibia*), возможно, относятся к реликтовым видам, формирование которых могло начаться в девоне палеозойской эры (около 400 млн лет назад) (см. табл. 1 и 2).

Таблица 5. Примеры современного распространения вирусов среди различных представителей эукариотов

Table 5. Examples of present distribution of viruses among different representatives of Eukaryotes

семейство family	Вирусы Viruses геном genome	Хозяева Hosts						
		водо- росли <i>Algae</i>	расте- ния <i>Plantae</i>	простей- шие <i>Protozoa</i>	грибы <i>Fungi</i>	животные <i>Animalia</i>		человек Homo
						беспозвоноч- ные <i>Invertebrata</i>	позвоноч- ные <i>Vertebrata</i>	
<i>Endornaviridae</i>	Двунитчатая РНК, 14–18 тыс. н.о. dsRNA, linear, 14–18 kb	+	+	–	+	–	–	–
<i>Reoviridae</i>	Двунитчатая РНК, 9–12 сегментов, 19–32 тыс. н.о. dsRNA, 9–12 segments, 19–32 kb	–	+	+	+	+	+	+
<i>Metaviridae</i>	Однонитчатая РНК(+), линейная, 4–10 тыс. н.о., наличие обратной транскриптазы ssRNA(+), 4–10 kb, presence of reverse transcriptase	–	+	–	+	+	–	–
<i>Pseudoviridae</i>	Однонитчатая РНК(+), линейная, 5–9 тыс. н.о., наличие обратной транскриптазы ssRNA(+), linear, 5–9 kb, presence of reverse transcriptase	+	+	–	+	+	–	–
<i>Rhabdoviridae</i>	Однонитчатая РНК(–), линейная, 11–15 тыс. н.о. ssRNA(–), linear, 11–15 kb	–	+	–	–	+	+	+
<i>Iridoviridae</i>	Двунитчатая ДНК, 140–300 тыс. н.о. dsDNA, linear, 140–300 kb	–	–	–	–	+	+	–
<i>Herpesviridae</i>	Двунитчатая ДНК, линейная, 125–241 тыс. н.о. dsDNA, linear 124–241 kb	–	–	–	–	+	+	+

Возникшая в 2019 г. пандемия, вызванная вирусом SARS-Cov-2, совместными усилиями будет существенно ослаблена. Но нет причин для исчезновения вызвавшего её этиологического агента. Вероятно, SARS-Cov-2, снизив вирулентность, останется циркулировать в популяциях людей в обозримом будущем в качестве сезонного респираторного вируса, наряду с коронавирусами, принадлежащими роду *Alphacoronavirus* (подрод *Duvinacovirus*, HCoV), и другими сезонными респираторными вирусами: семейства *Orthomyxoviridae* (вирусы гриппа A/H1N1pdm2009, A/H3N2, B); семейства *Paramyxoviridae* (*Paramyxovirinae*) рода *Rubulavirus* (HPIV-2,4), рода *Respirovirus* (HPIV-1,3 – вирусы парагриппа человека), рода *Pneumovirus* (HRSV – респираторно-синцитиальный вирус человека), рода *Metapneumovirus* (HMPV – метапневмовирус человека); семейства – *Picornaviridae* рода *Enterovirus* (HEV-D – энтеровирус D человека), 152 серотипа (прежде HRV – риновирус человека); семейства *Adenoviridae* рода *Mastadenovirus*, в который входят 54 серотипа 7 аденовирусов человека (HAdV-A, HAdV-B, HAdV-C, HAdV-D, HAdV-E, HAdV-F, HAdV-G); семейства *Parvoviridae* рода *Bocavirus* (HBV – бокавирус человека) (см. табл. 2). Все сезонные вирусы с респираторной передачей у человека относятся к семействам, представители которых имеют очень широкий круг хозяев, особенно среди млекопитающих (см. табл. 2).

Технология метагеномного секвенирования (или next generation sequencing), основанная на секвени-

ровании совокупной нуклеиновой кислоты и дальнейшем биоинформационном анализе, предоставила новые возможности быстрой идентификации уже изолированных вирусов и для поиска новых вирусов непосредственно в биопробах. Современными методами изучена таксономия 80 зоонозных вирусов, изолированных в результате многолетнего мониторинга в разных экосистемах Северной Евразии. По результатам этой работы показано, что на территории Северной Евразии циркулируют зоонозные вирусы, принадлежащие как минимум к 17 родам и 8 семействам. Проведен филогенетический анализ выделенных штаммов [27]. Современные методы дают возможность анализировать вирусом, т.е. всю совокупность вирусов, ассоциированных с хозяином. Таким образом, метагеномное секвенирование дает возможность быстро идентифицировать новые или дивергентные вирусы, определять возможный источник появления новых зоонозных инфекций, анализировать структуру виroma животных с целью контроля изменений в его структуре, приводящих к появлению новых патогенов, проводить геномный анализ дивергентных штаммов для усовершенствования молекулярных методов диагностики. Современные молекулярно-генетические методы могут служить универсальным инструментом для диагностики вирусных инфекций непосредственно в клинических образцах [9].

Исследования по экологии вирусов, направленные на изучение закономерностей межпопуляционных взаимоотношений между зоонозными вирусами и их

позвоночными хозяевами в различных экосистемах, проводились в СССР с 1970-х гг. Существовала обширная программа, курируемая Всесоюзным центром экологии, НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского [50]. Некоторые направления исследований Центра были сравнимы с деятельностью американской Epidemic Intelligence Service [51–53]. Основными задачами были изучение экологии и эволюции зоонозных вирусов, угрожающих биобезопасности, и анализ их возможностей распространения в рамках климатических поясов и различных ландшафтных зон от Арктики до субтропиков [54, 55]. Структура Всесоюзного центра экологии включала более 20 опорных баз, работавших по единой программе унифицированными методами. Самостоятельным блоком были исследования по птицам в рамках Всесоюзного орнитологического комитета, курируемого Институтом биологии РАН и Институтом вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН [56]. Близкие по задачам исследования за рубежом проводились в виде обширной программы по изучению птиц Азии [57]. Другим специфическим направлением было изучение особенностей циркуляции вирусов в высоких широтах, причем было установлено циркумполярное распространение ряда уникальных зоонозных вирусов [58]. Была реализована отдельная программа по экологии вирусов гриппа в природных экосистемах и при появлении нового пандемического вируса A/H1N1pdm2009 [25–28].

Приведём примеры распространения вирусов среди разных представителей эукариотов (табл. 5) [60]. По крайней мере, представителям семейств *Reoviridae* и *Rhabdoviridae* удалось в результате длительной эволюции присоединить к числу хозяев простейших, растения и других эукариотов, включая человека.

Филогенетический анализ выявляет связи семейств *Iridoviridae* и *Ascoviridae* (вирусы насекомых *Lepidoptera*), *Mimiviridae* (вирусы простейших) и *Poxviridae*; у семейства *Herpesviridae* с *Myoviridae* (вирусы архей и бактерий). Можно предположить переход вирусов *Adenoviridae* от пресмыкающихся к птицам и парнопылым. У представителей семейства *Reoviridae* некоторое сходство обнаружено с *Totyviridae* (вирусы вызывают латентную инфекцию грибов и простейших) и *Cystoviridae* (вирусы патогенных для растений бактерий). В семействе *Reoviridae* наиболее древними были вирусы морских простейших (*Mimoreovirus*), рыб (*Aquareovirus*), растений (*Orizavirus*, *Fijivirus*) и насекомых-переносчиков (*Idnareovirus*, *Dinovernavirus*, *Phytoreovirus*), грибов (*Mycoreovirus*) [59]. Существенно позднее сформировались вирусы позвоночных – птиц, млекопитающих (включая человека) при наличии членистоногих переносчиков (*Coltivirus*, *Orbivirus*, *Seadornavirus*) или, при их отсутствии, с респираторным и алиментарным путями передачи (*Orthoreovirus*, *Rotavirus*), что заняло не менее 550 млн лет (см. табл. 1).

Приведенные примеры указывают на зависимость формирования популяционного генофонда вирусов от эволюции их хозяев, что, в свою очередь, определяется изменчивостью среды обитания (геологические катаклизмы, состояние Мирового океана и атмосфе-

ры, климата и т. д.). При трантаксонном переходе вирусов популяционный генофонд, в частности, обеспечивал изменение путей заражения от контактного (у архей, бактерий, водорослей, грибов, простейших) к трансмиссивному через членистоногих (у растений и позвоночных), фекально-оральному (позвоночные, человек), респираторному (человек).

Процесс появления новых вирусных инфекций человека определяется высокой генетической изменчивостью вирусов и экологическими особенностями их природного резервуара [60]. Основным механизмом адаптации вирусов к человеку связан с рекомбинациями и мутациями в определенных регионах вирусного генома. Молекулярные факторы патогенности вирусов могут включать гены рецептор-связывающих белков, репликативного комплекса и другие регионы. Однако, как именно происходит появление и отбор таких вариантов на популяционном уровне, остается недостаточно изученным. Неизвестно, какие именно рецепторы используют вирусы в природных биомах и какую роль в преодолении межтаксонного барьера играет промежуточный хозяин.

Описание вирусного разнообразия в природных биомах и изучение эволюционных процессов, приводящих к появлению новых вирусных инфекций, являются актуальными фундаментальными задачами и имеют серьёзное прикладное значение в контроле появления новых и возвращающихся вирусных инфекций и минимизации последствий их появления. Очевидно, что чрезвычайные эпидемические ситуации, значительно более серьёзные, чем COVID-19, будут возникать и в обозримом будущем. Это требует объединения усилий, желательно на международном уровне, направленных на минимизацию последствий возникающих катаклизмов. Для этого необходимо проведение постоянного мониторинга популяционных генофондов потенциально опасных вирусов, прежде всего способных к респираторной передаче.

Литература

1. Львов Д.К. Рождение и развитие вирусологии – история изучения новых и возвращающихся инфекций. *Вопросы вирусологии*. 2012; (S1): 5–20.
2. Жданов В.М., Львов Д.К. *Эволюция возбудителей инфекционных болезней*. М.: Медицина; 1984.
3. Львов Д.К. Экология вирусов. *Вестник Академии медицинских наук СССР*. 1983; (12): 71–82.
4. Бухарин О.В., Литвин В.Ю. *Патогенные бактерии в природных экосистемах*. Екатеринбург; 1997.
5. Suarez D.L. Influenza A Virus. In: *Avian Influenza*. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd.; 2009: 1–22. <https://doi.org/10.1002/9780813818634.ch1>
6. Shchelkunov S.N. How long ago did smallpox virus emerge? *Arch. Virol.* 2009; 154(12): 1885–71. <https://doi.org/10.1007/s00705-009-0536-0>
7. Щелкунов С.Н. Возможен ли возврат оспы. *Молекулярная медицина*. 2011; (4): 36–41.
8. Зверев В.В., Гинцбург А.Л., Пальцев А.М., Львов Д.К., Маренникова С.С. Натуральная оспа – дремлющий вулкан. *Вопросы вирусологии*. 2008; 53(4): 1–9.
9. Львов Д.К., Борисевич С.В., Альховский С.В., Бурцева Е.И. Актуальные подходы анализа вирусных геномов в интересах биобезопасности. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2019; (8): 96–101. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-00001>

10. Щелкунов С.Н., Щелкунова Г.А. Нужно быть готовыми к возврату оспы. *Вопросы вирусологии*. 2019; 64(5): 206–14. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-206-214>
11. Meltzer M., Damon I., LeDuc J.W., Millar J.D. Modeling potential responses to smallpox as a bioterrorist weapon. *Emerg. Infect. Dis.* 2001; 7(6): 959–69. <https://doi.org/10.3201/eid0706.010607>
12. Борисевич С.В., Маренникова С.С., Стова Л.Ф., Петров А.А., Кратков В.Т., Мехлай А.А. Оспа буйволов. *Вопросы вирусологии*. 2016; 61(5): 200–4. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-5-200-204>
13. Di Giulio D.B., Eckburg P.V. Human monkeypox: an emerging zoonosis. *Lancet Infect. Dis.* 2004; 4(4): 15–25. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(03\)00856-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00856-9)
14. Formenty P., Muntasir M.O., Damon I., Chowdhary V., Opoka M.L., Monimart C., et al. Human monkeypox outbreak caused by novel virus belonging to Congo Basin clade, Sudan, 2005. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16(10): 1539–45. <https://doi.org/10.3201/eid1610.100713>
15. Rimoin A.W., Mulembakani P.M., Johnston S.C., Lloyd Smith J.O., Kitalu N.K., Kinkela T.L., et al. Major increase in human monkeypox incidence 30 years after smallpox vaccination campaigns cease in the Democratic Republic of Congo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107(37): 16262–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005769107>
16. Khodakevich L., Szczeniowski M., Manbu-ma-Disu, Jezek Z., Marennikova S., Nakano J., et al. The role of squirrels in sustaining monkeypox virus transmission. *Trop. Geogr. Med.* 1987; 39(2): 115–22.
17. Ladnyj I.D., Ziegler P., Kima E. A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo. *Bull. World Health Organ.* 1972; 46(5): 593–7.
18. Levine R.S., Peterson A.T., Yorita K.L., Carroll D., Damon I.K., Reynolds M.G. Ecological niche and geographic distribution of human monkeypox in Africa. *PLoS One.* 2007; 2(1): e176. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000176>
19. Nakazawa Y., Emerson G.L., Carroll D.S., Zhao H., Li Y., Reynolds M.G., et al. Phylogenetic and ecologic perspectives of a monkeypox outbreak, southern Sudan, 2005. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(2): 237–45. <https://doi.org/10.3201/eid1902.121220>
20. Tesh R.B., Watts D.M., Sbrana E., Siirin M., Popov V.L., Xiao S.Y. Experimental infection of ground squirrels (*Spermophilus tridecemlineatus*) with monkeypox virus. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10(9): 1563–7. <https://doi.org/10.3201/eid1009.040310>
21. Guarner J., Johnson B.J., Paddock C.D., Shieh W.J., Goldsmith C.S., Reynolds M.G., et al. Monkeypox transmission and pathogenesis in prairie dogs. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10(3): 426–31. <https://doi.org/10.3201/eid1003.030878>
22. Львов Д.К., Громашевский В.Л., Маренникова С.С. и др. Изоляция поксвируса (Poxviridae, Poxvirus) от полевки-экономки *Microtus (M.) oeconomus* Pall., 1778 в лесотундре Кольского полуострова. *Вопросы вирусологии*. 1998; 43(1): 24–92.
23. Emerson G.L., Li Y., Frace M.A., Olsen-Rasmussen M.A., Kristova M.L., Govil D., et al. The phylogenetics and ecology of the orthopoxviruses endemic to North America. *PLoS One.* 2009; 4(10): e7666. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007666>
24. Foege W.H. *House on fire: the fight to eradicate smallpox. Volume 21.* California; 2011: 1–218.
25. Львов Д.К. Грипп и другие новые и возвращающиеся инфекции Северной Евразии: глобальные последствия. *Федеральный справочник здравоохранения России*. 2010; (11): 209–19.
26. Klenk K.D., Matrosovich M.H., Stech J., eds. *Avian Influenza. Volume 27.* Basel: Karger Medical and Scientific Publishers; 2008.
27. Lvov D.K., Shchelkanov M.Y., Alkhovsky S.V., Deryabin P.G. *Zoonotic viruses of Northern Eurasia: Taxonomy and ecology.* London: Academic Press Elsevier; 2015.
28. Lvov D.K., Shchelkanov M.Y., Prilipov A.G., Vlasov N.A., Fedyakina I.T., Deryabin P.G., et al. Evolution of highly pathogenic avian influenza H5N1 virus in natural ecosystems of northern Eurasia (2005–08). *Avian Dis.* 2010; 54(1 Suppl.): 483–95. <https://doi.org/10.1637/8893-042509-review.1>
29. Herfst S., Schrauwen E.J., Linster M., Chutinimitkul S., de Wit E., Munster V.J., et al. Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets. *Science.* 2012; 336(6088): 1534–41. <https://doi.org/10.1126/science.1213362>
30. Imai M., Watanabe T., Hatta M., Das S.C., Ozawa M., Shinya K., et al. Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets. *Nature.* 2012; 486(7403): 420–8. <https://doi.org/10.1038/nature10831>
31. WHO. Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness 28 Available at: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/characteristics_virus_vaccines/en/
32. Львов Д.К., Алипер Т.И., Дерябин П.Г., Забережный А.Д., Гребенникова Т.В., Сергеев В.А. Вакцина против гриппа птиц инактивированная эмульгированная ФЛУ ПРОТЕКТ Н5 и способ профилактики гриппа птиц. Патент РФ №23503350; 2009.
33. Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV. *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(1): 6–16. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15>
34. Львов Д.К., Альховский С.В. Истоки пандемии COVID-19: экология и генетика коронавируса (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (подрод Sarbecovirus), MERS-CoV (подрод Merbecovirus). *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(2): 62–70. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-2-62-70>
35. Li W., Shi Z., Yu M., Ren W., Smith C., Epstein J.H., et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science.* 2005; 310(5748): 676–9. <https://doi.org/10.1126/science.1118391>
36. Fan Y., Zhao K., Shi Z.L., Zhou P. Bat coronaviruses in China. *Viruses.* 2019; 11(3): 210. <https://doi.org/10.3390/v11030210>
37. Wang L.F., Shi Z., Zhang S., Field H., Daszak P., Eaton B.T. Review of bats and SARS. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12(12): 1834–40. <https://doi.org/10.3201/eid1212.060401>
38. Hu B., Zeng L.P., Lou Y.X., Ge X.Y., Zhang W., Li B., et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathog.* 2017; 13(11): e1006698. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006698>
39. Ge X.Y., Wang N., Zhang W., Hu B., Li B., Zhang Y.Z., et al. Co-existence of multiple coronaviruses in several bat colonies in an abandoned mineshaft. *Virology.* 2016; 51(1): 31–40. <https://doi.org/10.1007/s12250-016-3713-9>
40. Corman V.M., Ithete N.L., Richards L.R., Schoeman M.C., Preiser W., Drosten C., et al. Rooting the phylogenetic tree of middle east respiratory syndrome coronavirus by characterization of a conspecific virus from an african bat. *J. Virol.* 2014; 88(19): 11297–303. <https://doi.org/10.1128/jvi.01498-14>
41. Yang L., Wu Z., Ren X., Yang F., Zhang J., He G., et al. MERS-Related Betacoronavirus in *Vespertilio superans* Bats, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20(7): 1260–2. <https://doi.org/10.3201/eid2007.140318>
42. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579(7798): 270–3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
43. Rihtharič D., Hostnik P., Steyer A., Grom J., Toplak I. Identification of SARS-like coronaviruses in horseshoe bats (*Rhinolophus hipposideros*) in Slovenia. *Arch. Virol.* 2010; 155(7798): 507–14. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
44. Ar Gouilh M., Puechmaille S.J., Diancourt L., Vandenbogaert M., Serra-Cobo J., Lopez Roig M., et al. SARS-CoV related Betacoronavirus and diverse Alphacoronavirus members found in western old-world. *Virology.* 2018; 517: 88–97. <https://doi.org/10.1016/j.virology.2018.01.014>
45. Balboni A., Palladini A., Bogliani G., Battilani M. Detection of a virus related to betacoronaviruses in Italian greater horseshoe bats. *Epidemiol. Infect.* 2011; 139(2): 216–9. <https://doi.org/10.1017/S0950268810001147>
46. Donaldson E.F., Haskew A.N., Gates J.E., Huynh J., Moore C.J., Frieman M.B. Metagenomic analysis of the viromes of three North American bat species: viral diversity among different bat species that share a common habitat. *J. Virol.* 2010; 84(24): 13004–18. <https://doi.org/10.1128/jvi.01255-10>
47. Dominguez S.R., O'Shea T.J., Oko L.M., Holmes K.V. Detection of group 1 coronaviruses in bats in North America. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13(9): 1295–300. <https://doi.org/10.3201/eid1309.070491>
48. Tong S., Conrardy C., Ruone S., Kuzmin I.V., Guo X., Tao Y., et al. Detection of novel SARS-like and other coronaviruses in bats

- from Kenya. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15(3): 482–5. <https://doi.org/10.3201/eid1503.081013>
49. Annan A., Baldwin H.J., Corman V.M., Klose S.M., Owusu M., Nkrumah E.E., et al. Human betacoronavirus 2c EMC/2012-related viruses in bats, Ghana and Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(3): 456–9. <https://doi.org/10.3201/eid1903.121503>
 50. Львов Д.К., ред. Методические рекомендации. Организация эколого-эпидемиологического мониторинга территорий Российской Федерации с целью противоэпидемической защиты населения и войск. М.; 1993.
 51. Goodman R.A., Bauman C.F., Gregg M.B., Videtto J.F., Stroup D.F., Chalmers N.P. Epidemiologic field investigations by the Centers for Disease Control and Epidemic Intelligence Service, 1946–87. *Public Heal. Rep.* 1990; 105(6): 604–10.
 52. Langmuir A.D. The epidemic intelligence service of the center for disease control. *Public Heal. Rep.* 1980; 95(5): 470–7.
 53. Langmuir A.D., Andrews J.M. Biological warfare defense. 2. The epidemic intelligence service of the communicable disease center. *Am. J. Public Heal. Nations Heal.* 1952; 42(3): 235–8. <https://doi.org/10.2105/ajph.42.3.235>
 54. 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.; 2001.
 55. Lvov D.K. Ecological sounding of the USSR territory for natural foci of arboviruses. *Sov. Med. Rev. Ser. E Virol. Rev.* 1993; 3(5): 1–47.
 56. Львов Д.К., Ильичев В.Д. *Миграция птиц и перенос возбудителей инфекции.* М.: Наука; 1979.
 57. McClure H.E. *Migration and survival of the birds of Asia.* Bangkok; 1974.
 58. Lvov S.D. Natural virus foci in high latitudes of Eurasia. *Sov. Med. Rev. Ser. E Virol. Rev.* 1993; 3(5): 137–85.
 59. King A.M.Q., Adams M., Carsters E.B., Lefkowitz E., eds. *Virus taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* London-Waltham, MA: Academic Press; 2012.
 60. Daszak P., Cunningham A.A., Hyatt A.D. Emerging infectious diseases of wildlife – threats to biodiversity and human health. *Science.* 2000; 287(5452): 443–9. <https://doi.org/10.1126/science.287.5452.443>
 61. Sanfaçon H., Gorbalenya A.E., Knowles N.J., Chen Y.P. Order Picornavirales. In: King A.M.Q., Adams M., Carsters E.B., Lefkowitz E., eds. *Virus taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* London-Waltham, MA: Academic Press; 2012: 835–9.
 62. 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.* 2003; 310: 359–71. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2003.10.015>
 63. Easton A.J., Pringle C.R. Order mononegavirales. In: King A.M.Q., Adams M., Carsters E.B., Lefkowitz E., eds. *Virus taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* London-Waltham, MA: Academic Press; 2012: 653–7.
- ### References
1. L'vov D.K. Birth and development of virology – the history of emerging-reemerging viral infection investigation. *Voprosy virusologii.* 2012; (S1): 5–20. (in Russian)
 2. Zhdanov V.M., L'vov D.K. *Evolution of Agents of Infectious Diseases [Evolyutsiya vzbuditeley infektsionnykh bolezney].* Moscow: Meditsina; 1984. (in Russian)
 3. L'vov D.K. Ecology of viruses. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk SSSR.* 1983; (12): 71–82. (in Russian)
 4. Bukharin O.V., Litvin V.Yu. *Pathogenic Bacteria in Natural Ecosystems [Patogennyye bakterii v prirodnykh ekosistemakh].* Ekaterinburg; 1997. (in Russian)
 5. Suarez D.L. Influenza A Virus. In: *Avian Influenza.* Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd.; 2009: 1–22. <https://doi.org/10.1002/9780813818634.ch1>
 6. Shchelkunov S.N. How long ago did smallpox virus emerge? *Arch. Virol.* 2009; 154(12): 1885–71. <https://doi.org/10.1007/s00705-009-0536-0>
 7. Shchelkunov S.N. Whether re-emergence of smallpox could be? *Molekulyarnaya meditsina.* 2011; (4): 36–41. (in Russian)
 8. Zverev V.V., Gintsburg A.L., Pal'tsev A.M., L'vov D.K., Marennikova S.S. Smallpox is a dormant volcano. *Voprosy virusologii.* 2008; 53(4): 1–9. (in Russian)
 9. L'vov D.K., Borisevich S.V., Al'khovskiy S.V., Burtseva E.I. Relevant approaches to analysis of viral genomes for biosafety. *Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie.* 2019; (8): 96–101. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-00001> (in Russian)
 10. Shchelkunov S.N., Shchelkunova G.A. We should be prepared to smallpox re-emergence. *Voprosy virusologii.* 2019; 64(5): 206–14. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-206-214> (in Russian)
 11. Meltzer M., Damon I., LeDuc J.W., Millar J.D. Modeling potential responses to smallpox as a bioterrorist weapon. *Emerg. Infect. Dis.* 2001; 7(6): 959–69. <https://doi.org/10.3201/eid0706.010607>
 12. Borisevich S.V., Marennikova S.S., Stovba L.F., Petrov A.A., Kratkov V.T., Mekhlav A.A. Buffalo-pox. *Voprosy virusologii.* 2016; 61(5): 200–4. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-5-200-204> (in Russian)
 13. Di Giulio D.B., Eckburg P.B. Human monkeypox: an emerging zoonosis. *Lancet Infect. Dis.* 2004; 4(4): 15–25. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(03\)00856-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00856-9)
 14. Formenty P., Muntasir M.O., Damon I., Chowdhary V., Opoka M.L., Monimart C., et al. Human monkeypox outbreak caused by novel virus belonging to Congo Basin clade, Sudan, 2005. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16(10): 1539–45. <https://doi.org/10.3201/eid1610.100713>
 15. Rimoin A.W., Mulembakani P.M., Johnston S.C., Lloyd Smith J.O., Kisalu N.K., Kinkela T.L., et al. Major increase in human monkeypox incidence 30 years after smallpox vaccination campaigns cease in the Democratic Republic of Congo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107(37): 16262–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005769107>
 16. Khodakevich L., Szczeniowski M., Manbu-ma-Disu, Jezek Z., Marennikova S., Nakano J., et al. The role of squirrels in sustaining monkeypox virus transmission. *Trop. Geogr. Med.* 1987; 39(2): 115–22.
 17. Ladnyj I.D., Ziegler P., Kima E. A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo. *Bull. World Health Organ.* 1972; 46(5): 593–7.
 18. Levine R.S., Peterson A.T., Yorita K.L., Carroll D., Damon I.K., Reynolds M.G. Ecological niche and geographic distribution of human monkeypox in Africa. *PLoS One.* 2007; 2(1): e176. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000176>
 19. Nakazawa Y., Emerson G.L., Carroll D.S., Zhao H., Li Y., Reynolds M.G., et al. Phylogenetic and ecologic perspectives of a monkeypox outbreak, southern Sudan, 2005. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(2): 237–45. <https://doi.org/10.3201/eid1902.121220>
 20. Tesh R.B., Watts D.M., Sbrana E., Siirin M., Popov V.L., Xiao S.Y. Experimental infection of ground squirrels (*Spermophilus tridecemlineatus*) with monkeypox virus. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10(9): 1563–7. <https://doi.org/10.3201/eid1009.040310>
 21. Guarnier J., Johnson B.J., Paddock C.D., Shieh W.J., Goldsmith C.S., Reynolds M.G., et al. Monkeypox transmission and pathogenesis in prairie dogs. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10(3): 426–31. <https://doi.org/10.3201/eid1003.030878>
 22. L'vov D.K., Gromashevskiy V.L., Marennikova S.S., et al. Isolation of Poxvirus (Poxviridae, Poxvirus) from vole *Microtus (M.) oeconomus* Pall., 1778 in forest-tundra of Cola peninsula. *Voprosy virusologii.* 1998; 43(1): 24–92. (in Russian)
 23. Emerson G.L., Li Y., Frace M.A., Olsen-Rasmussen M.A., Khristova M.L., Govil D., et al. The phylogenetics and ecology of the orthopoxviruses endemic to North America. *PLoS One.* 2009; 4(10): e7666. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007666>
 24. Foege W.H. *House on fire: the fight to eradicate smallpox.* Volume 21. California; 2011: 1–218.
 25. L'vov D.K. Influenza and other new and recurrent infections of Northern Eurasia: global implications. *Federal'nyy spravochnik zdravookhraneniya Rossii.* 2010; (11): 209–19. (in Russian)
 26. Klenk K.D., Matrosovich M.H., Stech J., eds. *Avian Influenza. Volume 27.* Basel: Karger Medical and Scientific Publishers; 2008.
 27. Lvov D.K., Shchelkanov M.Y., Alkhovskiy S.V., Deryabin P.G. *Zoonotic viruses of Northern Eurasia: Taxonomy and ecology.* London: Academic Press Elsevier; 2015.
 28. Lvov D.K., Shchelkanov M.Y., Prilipov A.G., Vlasov N.A., Fedyakina I.T., Deryabin P.G., et al. Evolution of highly pathogenic

- avian influenza H5N1 virus in natural ecosystems of northern Eurasia (2005-08). *Avian Dis.* 2010; 54(1 Suppl.): 483–95. <https://doi.org/10.1637/8893-042509-review.1>
29. Herfst S., Schrauwen E.J., Linster M., Chutinimitkul S., de Wit E., Munster V.J., et al. Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets. *Science.* 2012; 336(6088): 1534–41. <https://doi.org/10.1126/science.1213362>
 30. Imai M., Watanabe T., Hatta M., Das S.C., Ozawa M., Shinya K., et al. Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets. *Nature.* 2012; 486(7403): 420–8. <https://doi.org/10.1038/nature10831>
 31. WHO. Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness 28 Available at: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/characteristics_virus_vaccines/en/
 32. L'vov D.K., Aliper T.I., Deryabin P.G., Zaberezhnyy A.D., Grebennikova T.V., Sergeev V.A. Vaccine against birds flu, inactivated and emulgated FLU PROTECT H5 and method of prevention of bird flu. Patent RF №23503350; 2009. (in Russian)
 33. L'vov D.K., Al'khovskiy S.V., Kolobukhina L.V., Burtseva E.I. Etiology of epidemic outbreaks Covid-19 in Wuhan, Hubei province, People's Republic of China associated with 2019-NCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, subgenus Sarbecovirus): lessons of SARS-Cov outbreak. *Voprosy virusologii.* 2020; 65(1): 6–16. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15> (in Russian)
 34. L'vov D.K., Al'khovskiy S.V. Source of the COVID-19 pandemic: ecology and genetics of coronaviruses (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (subgenus Sarbecovirus), and MERS-CoV (subgenus Merbecovirus). *Voprosy virusologii.* 2020; 65(2): 62–70. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-2-62-70> (in Russian)
 35. Li W., Shi Z., Yu M., Ren W., Smith C., Epstein J.H., et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science.* 2005; 310(5748): 676–9. <https://doi.org/10.1126/science.1118391>
 36. Fan Y., Zhao K., Shi Z.L., Zhou P. Bat coronaviruses in China. *Viruses.* 2019; 11(3): 210. <https://doi.org/10.3390/v11030210>
 37. Wang L.F., Shi Z., Zhang S., Field H., Daszak P., Eaton B.T. Review of bats and SARS. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12(12): 1834–40. <https://doi.org/10.3201/eid1212.060401>
 38. Hu B., Zeng L.P., Lou Y.X., Ge X.Y., Zhang W., Li B., et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathog.* 2017; 13(11): e1006698. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006698>
 39. Ge X.Y., Wang N., Zhang W., Hu B., Li B., Zhang Y.Z., et al. Co-existence of multiple coronaviruses in several bat colonies in an abandoned mineshaft. *Virology.* 2016; 51(1): 31–40. <https://doi.org/10.1007/s12250-016-3713-9>
 40. Corman V.M., Ithete N.L., Richards L.R., Schoeman M.C., Preiser W., Drosten C., et al. Rooting the phylogenetic tree of middle east respiratory syndrome coronavirus by characterization of a conspecific virus from an african bat. *J. Virol.* 2014; 88(19): 11297–303. <https://doi.org/10.1128/jvi.01498-14>
 41. Yang L., Wu Z., Ren X., Yang F., Zhang J., He G., et al. MERS-Related Betacoronavirus in *Vespertilio superans* Bats, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20(7): 1260–2. <https://doi.org/10.3201/eid2007.140318>
 42. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579(7798): 270–3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
 43. Rihtarič D., Hostnik P., Steyer A., Grom J., Toplak I. Identification of SARS-like coronaviruses in horseshoe bats (*Rhinolophus hipposideros*) in Slovenia. *Arch. Virol.* 2010; 155(7798): 507–14. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
 44. Ar Gouilh M., Puechmaile S.J., Diancourt L., Vandenbogaert M., Serra-Cobo J., Lopez Roig M., et al. SARS-CoV related Betacoronavirus and diverse Alphacoronavirus members found in western old-world. *Virology.* 2018; 517: 88–97. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2018.01.014>
 45. Balboni A., Palladini A., Bogliani G., Battilani M. Detection of a virus related to betacoronaviruses in Italian greater horseshoe bats. *Epidemiol. Infect.* 2011; 139(2): 216–9. <https://doi.org/10.1017/S0950268810001147>
 46. Donaldson E.F., Haskew A.N., Gates J.E., Huynh J., Moore C.J., Frieman M.B. Metagenomic analysis of the viromes of three North American bat species: viral diversity among different bat species that share a common habitat. *J. Virol.* 2010; 84(24): 13004–18. <https://doi.org/10.1128/jvi.01255-10>
 47. Dominguez S.R., O'Shea T.J., Oko L.M., Holmes K.V. Detection of group 1 coronaviruses in bats in North America. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13(9): 1295–300. <https://doi.org/10.3201/eid1309.070491>
 48. Tong S., Conrardy C., Ruone S., Kuzmin I.V., Guo X., Tao Y., et al. Detection of novel SARS-like and other coronaviruses in bats from Kenya. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15(3): 482–5. <https://doi.org/10.3201/eid1503.081013>
 49. Annan A., Baldwin H.J., Corman V.M., Klose S.M., Owusu M., Nkrumah E.E., et al. Human betacoronavirus 2c EMC/2012-related viruses in bats, Ghana and Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(3): 456–9. <https://doi.org/10.3201/eid1903.121503>
 50. L'vov D.K., ed. *Organization of Ecological-Epidemiological Monitoring in Russian Federation for Anti-Epidemic Defense of the Civilians and Army [Metodicheskie rekomendatsii. Organizatsiya ekologo-epidemiologicheskogo monitoringa territoriy Rossiyskoy Federatsii s tsel'yu protivoepidemicheskoy zashchity naseleniya i voyskj].* Moscow; 1993. (in Russian)
 51. Goodman R.A., Bauman C.F., Gregg M.B., Videtto J.F., Stroup D.F., Chalmers N.P. Epidemiologic field investigations by the Centers for Disease control and Epidemic Intelligence Service, 1946–87. *Public Heal. Rep.* 1990; 105(6): 604–10.
 52. Langmuir A.D. The epidemic intelligence service of the center for disease control. *Public Heal. Rep.* 1980; 95(5): 470–7.
 53. Langmuir A.D., Andrews J.M. Biological warfare defense. 2. The epidemic intelligence service of the communicable disease center. *Am. J. Public Heal. Nations Heal.* 1952; 42(3): 235–8. <https://doi.org/10.2105/ajph.42.3.235>
 54. L'vov D.K., Deryabin P.G., Aristova V.A., Butenko A.M., Galkina I.V., Gromashevskiy V.L., et al. *Atlas of Distribution of Natural Foci Virus Infections on the Territory of Russian Federation [Atlas rasprostraneniya vozбудiteley prirodno-ochagovykh virusnykh infektsiy na territorii Rossiyskoy Federatsii].* Moscow; 2001. (in Russian)
 55. Lvov D.K. Ecological sounding of the USSR territory for natural foci of arboviruses. *Sov. Med. Rev. Ser. E Virol. Rev.* 1993; 3(5): 1–47.
 56. L'vov D.K., Il'ichev V.D. *Migration of Birds and the Transfer of the Infectious Agents [Migratsiya ptits i perenos vozбудiteley infektsii].* Moscow: Nauka; 1979. (in Russian)
 57. McClure H.E. *Migration and survival of the birds of Asia.* Bangkok; 1974.
 58. Lvov S.D. Natural virus foci in high latitudes of Eurasia. *Sov. Med. Rev. Ser. E Virol. Rev.* 1993; 3(5): 137–85.
 59. Daszak P., Cunningham A.A., Hyatt A.D. Emerging infectious diseases of wildlife – threats to biodiversity and human health. *Science.* 2000; 287(5452): 443–9. <https://doi.org/10.1126/science.287.5452.443>
 60. King A.M.Q., Adams M., Carsters E.B., Lefkowitz E., eds. *Virus taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* London-Waltham, MA: Academic Press; 2012.
 61. Sanfaçon H., Gorbalenya A.E., Knowles N.J., Chen Y.P. Order Picornavirales. In: King A.M.Q., Adams M., Carsters E.B., Lefkowitz E., eds. *Virus taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* London-Waltham, MA: Academic Press; 2012: 835–9.
 62. 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.* 2003; 310: 359–71. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2003.10.015>
 63. Easton A.J., Pringle C.R. Order mononegavirales. In: King A.M.Q., Adams M., Carsters E.B., Lefkowitz E., eds. *Virus taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* London-Waltham, MA: Academic Press; 2012: 653–7.