
РЕДАКЦИОННАЯ КОНЦЕПЦИЯ

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

<https://doi.org/10.36233/0507-4088-140>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022



130 лет вирусологии

Львов Д.К., Альховский С.В., Жирнов О.П.

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

130 лет назад, в 1892 г., нашим великим соотечественником Дмитрием Иосифовичем Ивановским (1864–1920) открыт новый вид патогенов – вирусы. Вирусы существуют с момента зарождения жизни на Земле и на протяжении более 3 млрд лет по мере эволюции биосферы включены в межпопуляционные взаимодействия с представителями всех царств жизни: архей, бактерий, простейших, водорослей, грибов, растений, беспозвоночных и позвоночных животных, позднее включая вид *Homo sapiens* (*Hominidae*, *Homininae*).

Открытие Д.И. Ивановского положило начало новой науке – вирусологии, бурное развитие которой в XX в. было связано с борьбой с новыми и возвращающимися (emerging-reemerging) инфекциями, эпидемии (эпизоотии) и пандемии (панзоотии) которых создавали угрозу национальной и глобальной биобезопасности (клещевой и другие энцефалиты, геморрагические лихорадки, грипп, оспа, полиомиелит, ВИЧ, парентеральные гепатиты, коронавирусные и другие инфекции). Фундаментальные исследования свойств вирусов заложили основу для разработки эффективных методов диагностики, вакцинопрофилактики и противовирусных лечебных препаратов. Отечественные вирусологи продолжают занимать ведущие позиции по некоторым приоритетным направлениям современной вирусологии, в частности по вакцинологии, мониторингу формирования популяционного генофонда вирусов в процессе эволюции в различных экосистемах и ряду других направлений. Осмысленное сочетание теоретических подходов изучения эволюции вирусов с инновационными методами исследований их молекулярно-генетических свойств и создание на этой основе новых поколений вакцин и противовирусных препаратов обеспечат существенное снижение последствий грядущих пандемий (панзоотий), возможность возникновения которых в будущем чрезвычайно высока. В обзоре представлены основные этапы становления и развития вирусологии как науки в России с акцентом на наиболее значимых достижениях отечественных вирусологов в борьбе с вирусными инфекционными заболеваниями человека и животных.

Ключевые слова: вирусология; Д.И. Ивановский; оспа; полиомиелит; новые инфекции; возвращающиеся инфекции; грипп; клещевой энцефалит; арбовирусы; ВИЧ; парентеральные гепатиты; COVID-19; вакцины

Для цитирования: Львов Д.К., Альховский С.В., Жирнов О.П. 130 лет вирусологии. *Вопросы вирусологии*. 2022; 67(5): 357-384. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-140>

Для корреспонденции: Львов Дмитрий Константинович, академик РАН, профессор, д-р мед. наук, заведующий отделом экологии вирусов с научно-практическим центром по экологии и эпидемиологии гриппа, Институт вирусологии имени Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, Россия. E-mail: dk_lvov@mail.ru

Участие авторов: Львов Д.К. – разработка концепция, обобщение материала, написание и редактирование статьи; Альховский С.В. – написание и редактирование статьи; Жирнов О.П. – написание и редактирование статьи.

Финансирование. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ, проект № 20-04-60154.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила 03.09.2022
Принята в печать 04.10.2022
Опубликована 31.10.2022

REVIEW ARTICLE

<https://doi.org/10.36233/0507-4088-140>

130th anniversary of virology

Dmitry K. Lvov, Sergey V. Alkhovsky, Oleg P. Zhirnov

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

130 years ago, in 1892, our great compatriot Dmitry Iosifovich Ivanovsky (1864–1920) discovered a new type of pathogen – viruses. Viruses have existed since the birth of life on Earth and for more than three billion years, as the biosphere evolved, they are included in interpopulation interactions with representatives of all kingdoms of life: archaea, bacteria, protozoa, algae, fungi, plants, invertebrates, and vertebrates, including the *Homo sapiens* (*Hominidae*, *Homininae*).

Discovery of D.I. Ivanovsky laid the foundation for a new science – virology. The rapid development of virology in the 20th century was associated with the fight against emerging and reemerging infections, epidemics (epizootics) and pandemics (panzootics) of which posed a threat to national and global biosecurity (tick-borne and other encephalitis, hemorrhagic fevers, influenza, smallpox, poliomyelitis, HIV, parenteral hepatitis, coronaviral and other infections). Fundamental research on viruses created the basis for the development of effective methods of diagnostics, vaccine prophylaxis, and antiviral drugs. Russian virologists continue to occupy leading positions in some priority areas of modern virology in vaccinology, environmental studies of zoonotic viruses, studies of viral evolution in various ecosystems, and several other areas. A meaningful combination of theoretical approaches to studying the evolution of viruses with innovative methods for studying their molecular genetic properties and the creation of new generations of vaccines and antiviral drugs on this basis will significantly reduce the consequences of future pandemics or panzootics. The review presents the main stages in the formation and development of virology as a science in Russia with an emphasis on the most significant achievements of soviet and Russian virologists in the fight against viral infectious diseases.

Keywords: *virology; D.I. Ivanovsky; smallpox; poliomyelitis; emerging infections; reemerging infections; influenza; tick-borne encephalitis; arboviruses; HIV; parenteral hepatitis; COVID-19; vaccines*

For citation: Lvov D.K., Alkhovsky S.V., Zhirnov O.P. 130th anniversary of virology. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2022; 67(5): 357–384. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-140>

For correspondence: Lvov D.K., Academician RAS, Head of Department of Ecology of Viruses with Scientific Center of Ecology and Epidemiology of Influenza, D.I. Ivanovsky Institute of Virology of N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology of Ministry of Health of Russian Federation, 123098, Moscow, Russia. E-mail: dk_lvov@mail.ru

Information about the authors:Lvov D.K., <https://orcid.org/0000-0001-8176-6582>Alkhovsky S.V., <https://orcid.org/0000-0001-6913-5841>Zhirnov O.P., <https://orcid.org/0000-0002-3192-8405>

Contribution: Lvov D.K. – developing a concept, summarizing the material, writing and editing an article; Alkhovsky S.V. – writing and editing an article; Zhirnov O.P. – writing and editing an article.

Funding. The work was partially funded by Russian Foundation for Basic Research, project 20-04-60154.

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

Received 03 September 2022

Accepted 04 October 2022

Published 31 October 2022

Введение

В основу сложившейся системы изучения инфекционной патологии положен этиологический принцип: вызывающие её возбудители изучаются тремя науками – бактериологией, вирусологией, микологи-ей, объединёнными в общее понятие «микробиология». По инициативе ведущих вирусологов середины XX в. Виктора Михайловича Жданова (1914–1986), Джозефа Мельника (Joseph Melnick, США, 1914–2001), Питера Уайлди (Peter Wildy, Великобритания, 1920–1987) и Нильса Окер-Блома (Nils Oker-Blom, Финляндия, 1919–1995) была организована вирусологическая секция Международного союза

микробиологических обществ (International Union of Microbiology Societies – IUMS), конгрессы которого проводятся 1 раз в 3 года. Вирусологическая часть этих конгрессов является наиболее активной и многочисленной.

В современной классификации вирусы представляют отдельный, но формально не выделенный аналог домена (domain) – Viruses, наряду с тремя главными доменами живой природы: археями (Archaea), бактериями (Bacteria) и эукариотами (Eukarya). Внутри домена Viruses вирусы объединены в шесть основных надцарств (realm), 10 царств (kingdom), 17 типов (phylum), 65 отрядов (order), 233 семейства (family)

и 2606 родов (genus), включающих более 10 тыс. описанных видов (species)¹.

Рождение вирусологии

Эмпирический период развития вирусологии относится к середине XIX в., когда Эдвард Дженнер (Edward Jenner, 1729–1823) использовал экссудат от инфицированных оспой коров для иммунизации людей от натуральной оспы, а Луи Пастер (Louis Pasteur, 1822–1895) за 14 лет до открытия первого вируса животных разработал первую антирабическую вакцину.

Период зарождения вирусологии как науки продолжался в последнее десятилетие XIX в., и в этом процессе выдающаяся роль принадлежит учёным, работавшим на модели вируса табачной мозаики (VTM, TMV), по современной классификации принадлежащего к роду *Tobamovirus* семейства *Virgaviridae*: германскому химику Адольфу Майеру (A. Mayer, 1843–1942), русскому ботанику Дмитрию Иосифовичу Ивановскому (1864–1920) и голландскому бактериологу Мартину Бейеринку (Martinus Willem Beijerinck, 1851–1931). А. Майер дал название болезни табака и установил её инфекционную природу [1]. Д.И. Ивановский в 5-летнем цикле работ, начатом в 1887 г., впервые показал, что речь идёт о двух различных заболеваниях с грибковой и неизвестной этиологией. Результаты своих первых экспериментов 28-летний учёный опубликовал в журнале «Сельское хозяйство и лесоводство» под названием «О двух болезнях табака» [2], а также в трудах Императорской академии наук Санкт-Петербурга на немецком языке [3] в 1892 г. Дальнейшее развитие идеи о новой биологической форме жизни получило в его докторской диссертации «Мозаичная болезнь табака» [4].

Д.И. Ивановский первым выявил и сформулировал основной комплекс признаков, характерных для новой неизвестной формы жизни:

- 1) способность размножаться только в живом организме – растении, листьях табака (облигатный паразитизм);
- 2) в отличие от микробов неспособен размножаться на обычном бесклеточном питательном агаре;
- 3) имеет корпускулярную природу внутриклеточного агента (*contagium vivum fixum*);
- 4) обладает инфекционной природой биологического существа (контагиозность – заразность);
- 5) имеет малый размер и способность проникать через микробные фарфоровые фильтры (фильтрующий-ся инфекционный агент).

Голландский учёный М. Бейеринк, сделавший ряд сходных наблюдений 6 лет спустя после публикации Д.И. Ивановским результатов в 1892 г., признавал приоритет результатов русского учёного, о чём он написал в своём известном письме к Д.И. Ивановскому в 1899 г. [5, 6]: «Подтверждаю, что приоритет опыта с фильтрованием через свечи (свечи Шамберлана. – *Примеч. авт.*), как я теперь убедился, принадлежит господину Ивановскому. При написании моей работы

я не знал ни об опытах господина Ивановского, ни господина Половцева».

В отличие от русского учёного голландец в своих работах допускал ошибочную интерпретацию своих результатов, считая агент болезни табака растворимым ядом (*contagium vivum fluidum*). На основании этой ошибочной идеи М. Бейеринк предложил неточный термин «вирус» (жидкий яд) для обозначения нового неизвестного инфекционного агента, но этот ошибочный термин прижился в научной литературе и используется в настоящее время в публичном лексиконе [7].

Таким образом, открытие нового корпускулярного по своей природе инфекционного агента как новой формы жизни по праву признано во всём мире за русским учёным Д.И. Ивановским. 50 лет спустя первый нобелевский лауреат в области вирусологии Венделл Стенли (W. Stanley) писал, что «будет справедливым признать Ивановского отцом новой науки – вирусологии, причём его право на славу растёт с годами и его отношение к вирусам должно рассматриваться в том же свете, как мы смотрим на отношение Пастера и Коха к бактериям» [8].

Имя Д.И. Ивановского занимает видное место в истории российской науки. По уровню признания его идей и их влияния на развитие отечественной и мировой науки его имя находится в одном ряду с такими выдающимися учеными России, как М.В. Ломоносов, И.И. Мечников, И.П. Павлов, Д.И. Менделеев, Н.И. Вавилов, К.Э. Циолковский и др. Благодаря гениальности Д.И. Ивановского Россия стала родиной вирусологии на все времена, и историческую память об этом ярком имени и событии необходимо беречь и возвышать для будущих поколений России, начиная, безусловно, со школьной программы.

Признавая мировое значение открытий Д.И. Ивановского и важность вирусологической науки в государстве, Правительство СССР в 1950 г. приняло Постановление об увековечивании его памяти и учредило премию имени Д.И. Ивановского. Сегодня об этой премии в России забыли. Возможно, пришло время возродить её теперь уже под эгидой Российской академии наук и, возможно, учредить престижную международную премию имени Д.И. Ивановского, а также выпустить почтовую марку в честь 130-летия первой основополагающей научной статьи Д.И. Ивановского в 1892 г., давшей отсчёт новой отрасли знаний – науки «вирусология».

Так началось становление вирусологии как науки, завершившееся в конце последней декады XIX в. первым описанием вирусных инфекций животных – ящура немецким учёным Фридрихом Лёффлером (F. Loeffler, 1852–1915) [9] и людей – жёлтой лихорадки американским военным врачом Уолтером Ридом (W. Reed, 1851–1902) [10].

Развитие вирусологии – история новых и возвращающихся инфекций

Вновь открытые вирусные инфекции растений, животных и человека на этапе их изучения следует отне-

¹Current ICTV Taxonomy Release. Taxonomy Browser. Available at: <https://ictv.global/taxonomy>.

сти к так называемым новым и вновь возникающим (emerging – reemerging) инфекциям [11, 12]. Особенно важно изучение эволюции возбудителей этих инфекций, которую следует рассматривать как историю экологии вида. Экология, по формулировке создателя этой науки (1866) Эрнста Геккеля (Ernst Heinrich Haeckel, 1834–1919), изучает взаимодействие на популяционном уровне видов между собой и их средой обитания [13]. Позднее концепция была расширена понятием о мультивидовых сообществах – экосистемах [14–16]. Стало очевидным, что эти взаимодействия протекают на молекулярно-генетическом уровне в процессе формирования популяционного генофонда в рамках экосистемы [17]. Характер этих взаимодействий и их последствия кодируются единым защищённым популяционным генофондом видов [18]. Период его формирования у вирусов протекает на протяжении десятков, сотен, тысяч, миллионов лет, тесно взаимодействуя с элементами биосферы в имеющихся условиях среды обитания. Так сформировалось направление молекулярной экологии вирусов.

Результаты изучения вируса жёлтой лихорадки из экологической группы арбовирусов показали способность (и необходимость) к межтаксонной трансмиссии возбудителя от членистоногих переносчиков (Arthropoda) (паукообразных (Arachnoidea) клещей и насекомых (Insecta), двукрылых (Diptera) – комаров, москитов, мокрецов) позвоночным хозяевам (Vertebrata) разных таксонов (Reptilia, Amphibia, Aves, Mammalia) к. Явление межтаксонной передачи вирусов в процессе их эволюции привело, в частности, к переходу зоонозных вирусов в популяции *Homo sapiens* с формированием всех инфекционных болезней человека, превратившихся в зооантропонозы и антропонозы.

Со временем выяснилось, что вирусы поражают все элементы биосферы – археи (Archea), бактерии (Bacteria), простейших (Protozoa), водоросли (Algae), растения (Plantae), грибы (Fungi), беспозвоночных (Invertebrata) и позвоночных (Vertebrata), животных (Animalia) и человека, появившегося существенно позднее [19, 20]. Этот процесс занял порядка 3,5 млрд лет и был связан с эволюцией среды обитания вирусов и их хозяев – биосферы. Важнейшими этапами стали появление прокариот в архее, эукариот в протерозое, зарождение основных типов животных в кембрии, возникновение рыб в силуре, земноводных в девоне, пресмыкающихся в карбоне – юре, насекомоядных млекопитающих и птиц в меловом периоде мезозоя, летучих мышей в третичном периоде кайнозоя, грызунов в палеоцене. Все эти события предшествовали появлению человека. Первые представители отряда приматов появились в палеоцене. Останки первых предков человека (семейство человекообразных – Pongidae) отнесены к олигоцену. Гоминиды (семейство людей – Hominidae) появились в плиоцене, а гоминины (подсемейство Homininae, род *Homo*) установлены в плейстоцене четвертичного периода. Предки *H. sapiens* с начала современного периода начали взаимодействовать с популяциями

вирусов животных. Одомашнивание животных, начавшееся 10–20 тыс. лет назад, существенно активизировало переход вирусов животных в популяцию людей [17, 21]. Продолжающаяся в природных экосистемах эволюция вирусов в результате формирования популяционных генофондов создаёт условия для постоянной угрозы появления новых генетических кластеров, способных к переходу в популяции людей, и возникновения тем самым новых инфекций. Процесс межпопуляционного взаимодействия вирусов и их хозяев в меняющихся условиях среды обитания определяет изменения популяционного генофонда с его адаптацией к этим изменениям. Это вызывает необходимость проведения системного мониторинга основных закономерностей, обеспечивающих сохранение вирусов в биосфере [11, 12, 17–22].

Отечественная вирусология по прошествии 130 лет с момента описания Д.И. Ивановским первого возбудителя вирусной инфекции продолжает занимать, используя инновационные технологии, ведущие позиции по ряду приоритетных направлений современной вирусологии, в частности по изучению эволюции возбудителей новых и возвращающихся инфекций, представляющих глобальную угрозу биобезопасности населения и окружающей среды. Новые и возвращающиеся инфекции (emerging – reemerging infections) – «дремлющий вулкан», который порой пробуждается. Вирусы, прежде всего с респираторным путём передачи (вирусы гриппа, оспы, коронавирусы), в обозримом будущем еще «покажут зубы» населению нашей планеты.

Годы работы Д.И. Ивановского были золотым веком Санкт-Петербургского университета, где работала блестящая плеяда учёных: Д.И. Менделеев, А.М. Бутлеров, В.В. Докучаев, И.М. Сеченов и его непосредственные научные руководители – А.С. Фаминцын и А.Н. Бекетов. Это было время общего расцвета России, оборванного событиями 1917 г. и последующей Гражданской войной. Искры отечественной вирусологии лишь теплились на этом пепелище. С конца 1920–1930 гг. отечественная вирусология постепенно возродилась.

Вирус натуральной оспы (Poxviridae: Orthopoxvirinae: Orthopoxvirus)

В 1920-е гг. в стране, как и повсеместно в мире, возникли тяжёлые эпидемии, вызванные вирусом натуральной оспы (*Variola major virus*), – до 200 тыс. случаев в год, а летальность достигала 40–60%. Для массовой иммунизации было реализовано производство вакцины, создана система обязательных прививок, что привело к ликвидации заболеваемости в 1936 г. В 1958 г. на XI ассамблее Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) В.М. Жданов предложил создать глобальную программу ликвидации натуральной оспы в мире. Более 1,5 млрд доз вакцин были безвозмездно переданы нашей страной для реализации программы, которой руководил блестящий американский эпидемиолог Дональд Гендерсон (D. Henderson). Ориентировочная стоимость кампании по эрадика-

ции натуральной оспы оценивается в 300 млн долл., а число спасённых за этот период жизней составило около 50 млн, т. е. 6 долл. за человеческую жизнь [23]. Многие отечественные вирусологи приняли участие в реализации программы, прежде всего С.С. Маренникова, С.Н. Щелкунов впервые секвенировал геном вируса натуральной оспы [24]. Последний случай заболевания зафиксирован в октябре 1977 г. в Сомали [25, 26]. Однако на тот момент была ликвидирована лишь заболеваемость натуральной оспой среди людей. В природе оставалось множество очагов – от тропических пустынь до субарктической тундры, генетически близких вирусов, в основном связанных на протяжении миллионов лет с грызунами [17].

Очевидно, что возможен возврат проникновения вируса, как это, по крайней мере, трижды происходило в прошлом [17, 27–30]. Тревогу вызывают участвовавшие в последние годы массивные вспышки оспы обезьян в Африке [31–35]. Исследования показали, что природным резервуаром вируса являются грызуны – по крайней мере 4 вида белок (Rodentia: Sciuridae): *Funisciurus lemniscates*, *F. anerythrus*, *Heliosciurus rufobranium* и *H. gambianus*. У этих животных установлено носительство при бессимптомном течении болезни [36]. Обезьяны родов *Cercopithecus*, *Colobus* и *Cercocebus* выполняют роль промежуточных хозяев и основного источника заболевания людей. В 2003 г. десятки случаев заболевания людей возникли в ряде штатов США. Клиническая картина была легче, чем в африканских вспышках [37–39]. Большинство заболевших заразились от грызунов, степных собачек *Synomus ludovicianus*, которых содержат в качестве домашних животных. Перед продажей они имели контакт с импортированными из Африки грызунами и циветтами, многие из которых погибли.

В Бразилии, Индии, Пакистане регистрируются вспышки среди домашних животных и контактирующих с ними людей, вызываемые зоонозными осповирусами, связанными с грызунами [40]. Расчёты показали, что эволюционно близкие к вирусу натуральной оспы виды оспы верблюдов и африканских гололапых песчанок выделились из единого предка около 4 тыс. лет назад [30].

В 2022 г. произошло пандемическое распространение оспы обезьян. С 1 января по 1 сентября 2022 г., по данным ВОЗ, лабораторно подтверждено более 50 тыс. случаев в 101 стране [41], тогда как в африканских странах за весь период наблюдения (с 1970 по 2007 г.) зарегистрировано 4522 случая в 9 странах, 72 случая в США. Зарегистрировано 3 летальных исхода (все в Африке), это всего лишь 0,006% (как при сезонном гриппе), по сравнению со средней летальностью 9,8%, наблюдавшейся в предыдущих африканских вспышках. В Российской Федерации сообщалось лишь о двух случаях (июль–сентябрь 2022 г.). Единичные случаи в мире регистрировали в январе–апреле с резким ростом в июне–июле. 99,5% случаев заболеваний зарегистрированы у мужчин, из них 60% – мужчины, практикующие секс

с мужчинами, 41% – ВИЧ-позитивные. Клинические симптомы – генерализованная сыпь по всему телу (81%), лихорадка (50%), сыпь на гениталиях (41%), инкубационный период 7–21 суток (чаще 12 суток). Генетически вирус относится к западноафриканской кладе.

Для диагностики используется ПЦР (полимеразная цепная реакция). Продолжительность заболевания 2–4 недели [41]. Для лечения и профилактики рекомендован синтезированный в 1996 г. цидофовир (ациклический фосфатный аналог цитидин-5'-монофосфата) [42, 43]. Препарат эффективен, но нефротоксичен и требует контроля за функционированием почек. Разработаны липофильные, более эффективные и менее токсичные аналоги – гексациклоксипропилцидофосфат. В США синтезирован препарат ST-246, обеспечивающий 50%-ный защитный эффект в отношении вируса натуральной оспы (при концентрации 0,067 мкМ) и оспы обезьян (при концентрации < 0,04 мкМ) [44]. В опытах на обезьянах показана 100%-ная защита от натуральной оспы при однократной пероральной дозе 10 мг/кг в течение 14 дней, что эквивалентно пероральной дозе 400 мг 1 раз в день в течение 2 недель у человека.

Использование в критической ситуации живых противоспешных вакцин вызовет тяжёлые осложнения у 25% привитых, поэтому разработаны вакцины 3-го и 4-го поколения Imvamune (Bavarian Nordic, Германия), Асам 2000, IMVAMUNE и др., не дающие серьёзных поствакцинальных осложнений [45–47].

Все перечисленные факты определяют теоретическую возможность повторения пандемической ситуации за счёт выплеска из того или иного природного резервуара вируса натуральной оспы или родственного ему. Такое развитие событий привело бы к катастрофическим последствиям, поскольку через 40 лет после прекращения в мире вакцинации население практически не имеет противоспешного иммунитета [48]. Нельзя исключать использование этой группы вирусов в террористических целях. Это определяет необходимость иметь в государственном резерве необходимые запасы безопасных и эффективных препаратов для лечения и профилактики [49].

Вакцины, противовирусные препараты

Пионерами исследований по бешенству в России были Илья Ильич Мечников (1845–1916), Николай Федорович Гамалея (1859–1949). В 1886 г. в Одессе была открыта вторая в мире после парижской Пастеровская антирабическая станция, а к 1935 г. в стране их были уже сотни. Разработаны новые вакцины [50], проводятся мониторинг распространения вируса и молекулярно-генетический анализ циркулирующих штаммов [51].

К исследованиям в стране по арбовирусам мы вернёмся позднее. А здесь вновь укажем на величайшие достижения вирусологов по разработке вакцин против тяжелейших вирусных инфекций, унёсших миллионы человеческих жизней [23, 52–56].

В конце 1930-х гг. в США и Франции были разработаны вакцины против жёлтой лихорадки, в 1942 г.

в Англии – первая антигриппозная вакцина. Сотни миллионов детей в мире сохраняют здоровье и жизни в результате вакцинации против кори, краснухи, паротита [23, 52–54]. В разработку технологии отечественных вакцин против детских инфекций внесли вклад А.А. Смородинцев (1901–1986), М.П. Чумаков (1909–1993), О.Г. Анджапаридзе (1920–1996), В.В. Зверев, Н.В. Юминова и сотни сотрудников возглавляемых ими коллективов.

Глобальная пандемия полиомиелита определила необходимость разработки вакцины для борьбы с этим тяжёлым заболеванием. В 1953 г. Джонатаном Солком (J. Salk, 1914–1995) была создана инактивированная, а в 1956 г. Альбертом Сэбиным (Albert Sabin, 1907–1993) – живая аттенуированная вакцина для перорального применения. Особенно велик в нашей стране вклад в эти исследования А.А. Смородинцева и М.П. Чумакова, возглавившего в 1955 г. Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов Академии медицинских наук (АМН) СССР. В беспримерно короткие сроки было налажено крупномасштабное производство вакцины из ослабленных штаммов А. Сэбина, и в условиях контролируемого эпидемиологического опыта проведено изучение её эффективности и безопасности. К 1960 г. была ликвидирована эпидемическая ситуация в стране. Крупные партии вакцины были бесплатно переданы Японии и ряду других стран, где также была резко снижена заболеваемость. В этой беспрецедентной работе активное участие принимали совсем молодые, ставшие затем академиками вирусологи Сергей Григорьевич Дроздов (1929–2016), Василий Андреевич Лашкевич (1927–2018), Сослан Григорьевич Дзагуров (1925–1985), Борис Федорович Семёнов (1929–2010), Марина Константиновна Ворошилова (1922–1986) и многие другие. В 1988 г. ВОЗ приняла решение о глобальной ликвидации заболеваемости полиомиелитом [57]. В России это заболевание не регистрируется с 1 июля 2002 г., за исключением нескольких завозных случаев. Однако в последнее время в ряде сопредельных стран в связи с прерыванием процесса вакцинации ситуация заметно ухудшилась.

Блестящие результаты достигнуты отечественными исследователями по разработке, изучению эффективности и безопасности и массовому производству вакцин против коронавируса SARS-CoV-2. Основные разработчики – Александр Леонидович Гинцбург, Денис Юрьевич Логунов из Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии (НИЦЭМ) имени Н.Ф. Гамалеи Минздрава России и Сергей Владимирович Борисевич из 48-го Центрального НИИ Минобороны России удостоены Государственной премии и высших правительственных наград. Вакцина «Спутник-V» была первой зарегистрированной в мире вакциной для борьбы с COVID-19 [58].

Зарегистрированная 11 августа 2020 г. вакцина «Спутник V» разработана на платформе двух нереплицирующихся аденовирусных векторов человека

(HAdV-26 и HAdV-5) в НИЦЭМ имени Н.Ф. Гамалеи Минздрава России. Вторая отечественная вакцина (рекомбинантные пептиды), «ЭпиВакКорона» из ГНЦВБ «Вектор», не получила широкого распространения. Третья отечественная вакцина, «КовиВак» из Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов (ФНЦИРИП) имени М.П. Чумакова, зарегистрированная 19 февраля 2021 г. (инактивированная на клетках Vero с адьювантом Al-OH), изготовлена по принципу разработанной в 1963 г. культуральной вакцины против клещевого энцефалита (КЭ). За рубежом разработаны Pfizer (зарегистрирована 2 декабря 2020 г., РНК-вакцина в липосомальных капсулах), Moderna (18 декабря 2020 г., РНК-вакцина в липосомальных капсулах), Astra-Zeneca (30 декабря 2020 г., нереплицирующийся аденовирусный вектор шимпанзе), Janssen (27 февраля 2021 г., нереплицирующийся аденовирусный вектор человека HAdV26), инактивированные вакцины с адьювантом Al-OH Covaxin (Индия, 3 января 2021 г.), QazVac (Казахстан, 13 января 2021 г.), CoronaVac (Китай, 6 февраля 2021 г.), Sinofarm (Китай, 25 февраля 2021 г.) [23]. Вакцины существенно снизили заболеваемость и летальность и являются, по сути, единственным высокоэффективным средством борьбы с различными генетическими вариантами COVID-19.

В представленных материалах, в частности, очевидна роль вакцинации в борьбе с вирусными инфекциями. Успех этой борьбы определяется в каждом случае наличием безопасной и эффективной вакцины. Внедрение вакцин является величайшим достижением человечества и отражает успех в борьбе за продолжительность и качество жизни.

Вакцинология как наука оформилась в последние десятилетия и занимается разработкой вакцин, изучает их безопасность и эффективность [23, 53]. В XX в. ожидаемая продолжительность жизни возросла с 32 до 69 лет, главным образом за счёт снижения детской смертности [23]. Национальный календарь прививок в РФ (приказ Министерства здравоохранения РФ от 6 декабря 2021 г. № 1122н) включает (указаны вирусные инфекции): гепатит В – в первые часы жизни, 1 мес., 6 мес.; полиомиелит – 3 мес., 4,5 мес. (инактивированная), 6 мес. (оральная), 18 мес., 20 мес., 6 лет, 14 лет (оральная); корь, краснуха, эпидемический паротит – 12 мес. (живые аттенуированные вакцины)². Категории граждан, подлежащих обязательной вакцинации против вирусных инфекций: бешенство – лица высокого риска (ветеринары, егеря); КЭ – лица проживающие и посещающие эндемичные территории; жёлтая лихорадка – визитёры эндемичных территорий; гепатит А – лица, проживающие и посещающие эндемичные террито-

²Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок».

рии; SARS-CoV-2 – группы риска, военнослужащие, призывники³.

После открытия вируса КЭ начиная с 1937 г. на протяжении более 80 лет отечественные вирусологи проводили исследования по разработке и усовершенствованию вакцин против этой инфекции, в 1937–1959 гг. из мозга инфицированных белых мышей (поствакцинальные энцефалиты, 1 : 20 000) [59, 60]. С 1960 г. под руководством М.П. Чумакова организовано крупномасштабное производство культуральной инактивированной вакцины [61, 62]. Изучение в условиях контролируемого эпидемиологического опыта показало её безопасность и высокую эффективность (95–98%) [63]. В Российской Федерации в настоящее время разрешены к применению «Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая» (КЭ-Москва) и «Клещ-Э-Вак» производства ФГБНУ «ФНЦИРИП имени М.П. Чумакова» РАН (Россия), «ЭнцеВир» и «Энце-Вир НЭО детский» производства ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России (Россия), «ФСМЕ-Иммун» и «ФСМЕ-Иммун Джуниор» производства Pfizer Inc. (Австрия), «ЭнцеПур» и «ЭнцеПур детский» производства GSK Vaccines GmbH (Германия). Схема вакцинации: первые две дозы вводят с интервалом 1–7 месяцев, третью дозу через год с последующими ревакцинациями каждые 3 года. Отечественные вакцины эффективны против всех генотипов вируса КЭ и вируса омской геморрагической лихорадки (ОГЛ), на эндемичной территории должно быть вакцинировано 80–95% населения⁴ [63–65].

Вирусы, в особенности РНК-содержащие, имеют высокую природную изменчивость, которая, как правило, опережает производственные возможности общества по созданию актуальных вакцин. В медицинской повестке стоит вопрос о разработке универсальных вакцин широкого противовирусного спектра действия, направленного на консервативные вирусные белки или их универсальные (консервативные) домены, либо использование вирусных эпитопов, специфичных для формирования консервативного клеточного иммунитета в реципиентном макроорганизме. Такие вакцины, как ожидается, будут закрывать медицинскую брешь в случае возникновения новых опасных вариантов (генотипов) семейств вирусов с высокой потенциальной угрозой для людей, таких как вирусы птичьего гриппа, новых коронавирусов, оспы, крымской-конго геморрагической лихорадки (ККГЛ), Эбола и др. Пока такие вакцины не разработаны, но наука находится на пороге создания подобных препаратов, и во всем мире идут интенсивные

поисковые исследования в этом направлении, в частности, с применением технологии моноклональных антител для создания универсальных препаратов.

В настоящее время формируется новое направление в химиотерапии по созданию лекарств нового типа, направленных не на сам вирус, а на факторы клетки-хозяина, необходимые вирусу для размножения. Такой подход отличается от классического принципа «волшебной пули», направленного на избирательное поражение инфекционного агента, который выдвинул ещё в прошлом веке известный немецкий учёный Пауль Эрлих при поиске и создании специфических средств лечения сифилиса [66]. Это новое направление, которое интенсивно развивается последние 15 лет, базируется на знаниях молекулярных механизмов взаимодействия вирусов с клетками-мишенями и понимании молекулярных основ патогенеза вирусных заболеваний [67–70]. Процесс формирования таких необходимых базовых знаний молекулярного характера приобретает в последние годы ускоренное развитие благодаря применению в вирусологии методов протеомики, геномики, кинетики и редактирования генома [68, 71]. В отличие от лекарств (вирусной «волшебной пули»), направленных непосредственно на сам вирус, агенты клеточного патогенетического типа будут иметь широкий спектр противовирусной активности и практически не давать возможности патогену сформировать лекарственную резистентность к патогенетическому препарату, направленному на клеточную мишень. Ничтожна вероятность формирования лекарственной резистентности патогенов к препаратам клеточных мишеней, которая может иметь место только при длительном хроническом применении лекарственной терапии и только для некоторых классов специфических клеточно-направленных препаратов. Клеточно-направленные средства в дополнение к ингибированию размножения вируса позволят ингибировать или блокировать ключевые факторы в патогенезе вирусной болезни, лежащие в основе её тяжелого течения, и тем самым обуславливать высокий бинарный (противовирусный и патогенетический) эффект лечения и предотвращения осложнённых форм болезни. В последние годы уже созданы первые кандидатные агенты данного типа клеточно-направленных лекарств, которые находятся на стадии клинических испытаний. К таким пилотным препаратам можно отнести антитела – антагонисты клеточного рецептора CCR5 на модели вируса ВИЧ-1 [72, 73]; циклоспорины, способные ингибировать экспорт вирусных РНК из ядра для вируса гриппа [74]; антитела против клеточного рецептора клаудина 1 и окклюдина, способные ингибировать вирус гепатита С [75, 76]; иминосакхара, нарушающие работу клеточных гликозидаз и ведущие к аномальному гликозилированию вирусных белков, показали эффективность против вирусов ВИЧ [77]; ингибиторы клеточного белка теплового шока (HSP70) демонстрировали эффективность против вирусов SARS-CoV-2, Эбола, ККГЛ [70]; ингибиторы биосинтеза клеточных нуклеозидов, как, например, ин-

³Приложение № 2 к Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок».

⁴Профилактика клещевого вирусного энцефалита. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3.2352-08.

гибитор фермента дегидрооротатдегидрогеназы [78]; ингибиторы клеточных протеаз, участвующих в активации оболочечных вирусов, показали высокую эффективность против вирусов гриппа, коронавирусов [69, 79–81]. Разработка и усовершенствование форм доставки препаратов данного класса позволят создать надёжный резерв эффективных противовирусных лекарств широкого противовирусного спектра действия.

Парентеральные гепатиты В (Hepadnaviridae: *Orthohepadnavirus*) и С (Flaviviridae: *Hepacivirus*)

Огромный ущерб здоровью населения и экономике страны наносит заболеваемость вирусными гепатитами В и С с парентеральным путём заражения. Отечественные вирусологи внесли существенный вклад в разработку комплекса мер по диагностике, профилактике и лечению вирусных гепатитов: Виталий Александрович Ананьев (1921–2003), Ефим Александрович Пакторис (1920–1994), Елена Северьяновна Кетиладзе (1919–1991), Михаил Суменович Балаян (1933–2000), Михаил Иванович Михайлов, Евгений Иванович Самохвалов и многие другие.

Использование генно-инженерных вакцин против гепатита В, вызываемого вирусом гепатита В (Hepadnaviridae: *Orthohepadnavirus*), демонстрирует ещё один пример высокой эффективности вакцинации. По официальным данным, суммарное количество больных хроническим вирусным гепатитом В (носителей HBsAg) в РФ лежит в пределах 1–3 млн человек [82, 83]. Для лечения применяются нуклеозиды в форме трифосфата, избирательно подавляющие активность вирусной ДНК-полимеразы ламивудин. Наблюдается устойчивость вирусов к его действию. Ежегодно в мире около 100 тыс. человек умирает от молниеносных форм гепатита В, около 500 тыс. – от острой инфекции, около 700 тыс. – от цирроза печени и около 300 тыс. – от гепатоцеллюлярной карциномы. Профилактика гепатита В одновременно решает проблему сопутствующего гепатита дельта (D) [82, 84].

В июне 1996 г. был издан совместный приказ Минздрава России и Госсанэпиднадзора № 226179 «О введении профилактических прививок против гепатита В» с вводом вакцинации в календарь профилактических прививок. Предусматривалась обязательная вакцинация всех новорождённых по схеме 0–1–6 месяцев, всех подростков в возрасте 13–14 лет, всех медицинских работников. В России имеется широкий спектр генно-инженерных вакцин, как отечественных, так и зарубежных. Все они безопасны и высокоэффективны. Через 3 месяца после завершения курса вакцинации у 95–97% привитых определяются антитела в защитной концентрации (> 10 мМЕ/мл). Определённой проблемой являются эскейп-мутанты по рге-S- и S-гену, способные избегать воздействия антител [83, 85]. Вместе с тем гепатит В является вакциноуправляемой инфекцией.

Отметим, что семейство Hepadnaviridae состоит из двух родов – *Avihepadnavirus* (вирусы гепатита

В уток, журавлей) и *Orthohepadnavirus*, куда, помимо вируса гепатита В человека (HBV), входят также вирусы гепатита сурков (WHV – woodchuck hepatitis virus), берингийских сусликов (ASHV – arctic squirrel hepatitis virus), сусликов (GSHV – ground squirrel hepatitis virus), шерстистых обезьян (WMHBV – woolly monkey hepatitis B virus) [86].

Вирус парентерального гепатита С (Flaviviridae: *Hepacivirus*) относится к числу социально значимых инфекционных вирусных заболеваний. В мире вирусом заражено 150–170 млн человек, в РФ – порядка 2 млн [87]. Высокий уровень заболеваемости, склонность к формированию хронических форм с последующим циррозом и гепатокарциномой, отсутствие вакцины, генетическое разнообразие, сложность и малоэффективность лечения дорогостоящими противовирусными препаратами определяют серьёзность проблемы его изучения [82, 87–89]. Установлены по крайней мере 9 генотипов, уровень дивергенции между которыми может достигать 15–25%: 1 (1a, 1b, 1c), 2 (2a, 2b, 2k), 3 (3a, 3c, 3d, 3e, 3f), 4 (4a, 4b, 4c, 4d), 5 (5a), 6 (6a, 6b), 7 (7a, 7ab, 7cd), 8, (8a), 9 (9a) [87, 90]. В Институте вирусологии в масштабах страны проведено изучение распространения генотипов вируса гепатита С («ласковый убийца»), остановлено повсеместное доминирование наиболее патогенного генотипа 1b [91], охарактеризован неизвестный ранее генотип 2k [92].

Вирус иммунодефицита человека (Orthoretroviridae: *Lentivirus*)

Начиная со второй половины 1980-х гг. ряд вирусологических групп немедленно включился в разработку возникшей в мире пандемии ВИЧ-инфекции: Виктор Михайлович Жданов, Отар Георгиевич Анджапаридзе (1920–1996), Вадим Валентинович Покровский, Марина Ридовна Бобкова, Леонид Викторович Урываев, Алла Григорьевна Букринская, Мансур Магомедович Гараев и многие другие исследователи. Серьёзный вклад в исследования внёс коллектив, созданный Львом Степановичем Сандахчиевым (1933–2000), организовавшим в тайге под Новосибирском крупный вирусологический центр «Вектор».

Через два года после регистрации первого случая заболевания в США в 1981 г. вирус (HIV-1, human immunodeficiency virus, Orthoretroviridae: *Lentivirus*), изолированный нобелевским лауреатом Люком Монтанье (L. Montagnier), стал причиной пандемии, медленно, но неуклонно нарастающей в мире. По данным молекулярно-генетических исследований, первые встречи человека с вирусом в Африке относятся к 1920–1930-м гг. и происходили по меньшей мере трижды. В РФ с начала эпидемии в 1996 г. доминирует вариант подтипа А, но встречаются варианты подтипа В и других подтипов, а также рекомбинанты А/В и А/С [93, 94]. Распространённость инфицирования возросла с 2001 по 2010 г. на 50%. В РФ проводится молекулярно-генетический мониторинг циркулирующих генетических вариантов вируса, что облегчает принятие решений при выборе препаратов для лече-

ния [93]. Использование комбинаций существующих (> 30) антиретровирусных препаратов (ингибиторы проникновения, нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы интегразы, протеазы) позволяет существенно продлить жизнь инфицированных [95]. Разрабатываются подходы к эрадикации и функциональному лечению (трансплантация стволовых клеток, генная терапия и др.). ВИЧ-инфекция – ещё один пример развития пандемии в результате трансмиссии вируса от животных к человеку. Дымчатые мангобеи и другие виды обезьян, за исключением шимпанзе, переносят инфекцию без клинических явлений иммунодефицита и служат природным резервуаром данной группы ретровирусов.

Вирусные болезни домашних животных

Огромны достижения отечественных вирусологов в изучении вирусных болезней домашних животных (Василий Николаевич Сюрин, Михаил Иванович Гулюкин, Тарас Иванович Алипер, Алексей Дмитриевич Забережный, Алексей Михайлович Гулюкин и многие другие). Особенно актуальна проблема африканской чумы свиней [96, 97], пестивирусов [98] и других вирусов (более 150), имеющих ветеринарное значение. Помимо африканской (АЧС, *Asfarviridae: Asfivirus*) и классической (КЧС, *Flaviviridae: Pestivirus*) чумы свиней, существенное значение в патологии свиней имеют вирусные гастроэнтериты, вызываемые коронавирусами (*Coronaviridae*), реовирусами (*Reoviridae*) и др. (всего более 20). Наиболее опасными заболеваниями для крупного рогатого скота являются ящур (этиологический агент принадлежит семейству *Picornaviridae*), болезнь синего языка (возбудитель – реовирус), чума КРС (*Paramyxoviridae*), эпизоотический лейкоз (*Retroviridae*), ринотрахеит (*Herpesviridae*), диарея КРС (*Flaviviridae*) – всего более 10. Для лошадей наиболее значимы африканская чума лошадей (*Reoviridae*), восточный и западные энцефалиты (*Togaviridae*), инфекционная анемия (*Retroviridae*), артериит (*Arteriviridae*), ринопневмония (*Herpesviridae*) – всего более 24. Для собак и кошек опасны чума плотоядных (*Paramyxoviridae*) и др. – всего более 12. Домашних птиц поражают более 25 вирусов из 12 семейств. Рыбы в аквакультуре подвержены инфицированию вирусами по крайней мере трёх различных семейств (*Birnaviridae*, *Rhabdoviridae*, *Orthomyxoviridae*). Для пчёл известны шесть патогенных вирусов из семейств *Iflaviridae* и *Dicistroviridae*.

Вирусы гриппа и ОРВИ

В СССР в 1930–1940-х гг. XX в. были широко развернуты исследования по вирусам гриппа, включая вирусы гриппа А (*Orthomyxoviridae: Alphainfluenzavirus: Alphainfluenzavirus influenzae*; субтипы А(Н1N1), А(Н1N1pdm09), А(Н3N2)) и В (*Orthomyxoviridae: Betainfluenzavirus: Betainfluenzavirus influenzae*). К комплексу вирусов – возбудителей острых респираторных заболеваний относятся и многие другие РНК-содержащие вирусы: коронавирусы (*Coronaviridae:*

Alphacoronavirus), парамиксовирусы (*Paramyxoviridae: Orthorubulavirus* – вирусы парагриппа 2-го и 4-го типов; *Respirovirus* – вирусы парагриппа 1-го и 3-го типов; *Orthopneumovirus* – респираторно-синцитиальный вирус человека; *Metapneumovirus* – метапневмовирус человека), ряд риновирусов (*Picornaviridae: Enterovirus*; более 152 серотипов) и др. К ним также относится ряд ДНК-содержащих вирусов: боксавирусы (*Parvoviridae: Bocaparvovirus*), аденовирусы (*Adenoviridae: Mastadenovirus*; семь видов, включающие 54 серотипа: HAdV-A (12, 18, 31), HAdV-B (37, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50), HAdV-C (1, 2, 5, 6), HAdV-D (8-10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36-39, 42-49, 51, 53, 54), HAdV-E (4), HAdV-A (40, 41), HAdV-G (52)). Таким образом, сезонный комплекс возбудителей острых респираторных заболеваний (ОРВИ) включает десятки одновременно циркулирующих вирусов (более 200 генетических групп из 6 семейств и 10 родов), с трудом различающихся по клинической картине. Их дифференциация возможна лишь при лабораторной диагностике, прежде всего с помощью ОТ-ПЦР (полимеразная цепная реакция обратной транскрипции). В 2019 г. ВОЗ выступила с инициативой глобальной стратегии по борьбе с гриппом в период 2019–2030 гг., направленной на усиление эпидемиологического надзора и подготовку к будущей пандемии. В частности, важная роль отводится исследованиям по изучению особенностей циркуляции вирусов гриппа и их свойств, механизмов изменчивости и восприимчивости, минимизации рисков развития тяжёлых форм, разработке новых диагностических тест-систем и лекарственных препаратов. В РФ эти задачи реализуются системами опорных баз по стране, курируемых Институтом гриппа Минздрава России в Санкт-Петербурге и Центром экологии и эпидемиологии гриппа (ЦЭЭГ) Института вирусологии имени Д.И. Иванова ФГБУ «НИЦЭМ имени Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России с опорными базами территориальных управлений и центрами гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора в европейской части, на Урале, в Сибири и на Дальнем Востоке.

Существенный вклад в изучение фундаментальных свойств вирусов гриппа и других ОРВИ, разработку методов диагностики и профилактики внесли многие отечественные ученые: В.М. Жданов, В.Д. Смородинцев, В.Д. Соловьев, А.С. Горбунова, Л.Я. Закстельская, Р.С. Дрейзин, в последние годы Н.В. Каверин, Г.А. Галегов, Ф.И. Ершов, О.И. Киселев, С.С. Ямникова, М.Ю. Щелканов, Л.В. Колобухина, Е.И. Бурцева и многие другие [99–104].

Семейство *Orthomyxoviridae* включает шесть родов, три из которых – А, В и С – передаются респираторным путём и вызывают ежегодные сезонные эпидемические вспышки среди людей. Вирусы родов *Thogotovirus* и *Quarantjavirus*, представителей которых мы выделили на территории РФ, передаются восприимчивым позвоночным животным и человеку через укусы иксодовых и аргасовых клещей. Вирусы рода *Isavirus* вызывают болезни рыб.

Особую опасность представляют вирусы гриппа А. Они широко распространены в биосфере, особенно среди птиц (18 известных субтипов), а по последним данным – в океанском планктоне. Таким образом, грипп А является зооантропонозом с убиквитарным распространением. На протяжении миллионов лет, возможно, с мелового периода мезозойской эры, шло формирование популяционного генофонда этих вирусов в результате межпопуляционных взаимодействий вирусов и птиц [17]. Сегментированный геном создаёт условия для рекомбинации генов в случае одно-временной репликации двух и более вирусов в одном организме. Возникающие реассортанты, обеспечивая высокую степень изменчивости, могут иметь различные биологические и антигенные свойства, что обеспечивает в случае включения в популяционный генофонд оптимальные условия для процветания популяции и возникновения панзоотий и пандемий [17].

Природные очаги вирусов гриппа А широко распространены и в настоящее время, в том числе на территории РФ. Обследование нами территории Северной Евразии выявило циркуляцию среди птиц 15 из 18 известных вирусов гриппа А, в том числе субтипа H5, с которым связана возникшая в 2003 г. тяжелейшая панзоотия среди домашних птиц [105]. Погибли и были уничтожены сотни миллионов птиц. Заражались и гибли люди. В апреле 2005 г. во время весенней миграции вдоль Джунгарского миграционного русла вирус проник в Казахстан и Западную Сибирь с возникновением эпизоотий среди домашних птиц на обширной территории РФ, а затем и других стран. В апреле 2008 г. другой генетический кластер вируса проник с мигрирующими птицами на территорию Приморского края, распространившись далее на север. Таким образом, в Северной Евразии циркулируют два генетических кластера вируса гриппа А(H5N1). Смертность людей от вируса А(H5N1) достигает 53% [106]. В мире выявлено 864 случая среди людей в 18 странах Юго-Восточной Азии, Египте. Вирус продолжает циркулировать в природных биоценозах на территории РФ. С 2014 г. по настоящее время выявлено 79 случаев среди людей, заразившихся вирусом гриппа птиц А(H5N6), со смертностью 43% [106]. С 2013 г. по настоящее время выявлено 1568 случаев (летальность 39%) заболевания людей вирусом гриппа птиц А(H7N9). Вирус возник в результате реассортации вирусов гриппа птиц. Он был занесён на территорию РФ дикими птицами в период весенней миграции с формированием природных очагов инфекции. Затем во время осенней миграции вирус был занесён из азиатской тундры на тихоокеанское побережье Америки, а впоследствии по миграционным руслам за 2–3 года проник в центральную и восточную часть континента. С 2015 г. по настоящее время выявлено 74 случая с летальностью 2,7% заболевания людей, заразившихся вирусами гриппа птиц А(H3N8) и А(H7N4), протекавшие без летальных исходов. Заражение людей вирусами гриппа птиц происходило в результате тесного контакта с больными птицами. Трансмиссии вируса гриппа птиц от человека к че-

ловеку не установлено, однако такую возможность в будущем нельзя исключить. Необходимо заблаговременное изготовление кандидатов в вакцинные штаммы для использования при будущих гриппозных пандемиях. К настоящему времени биоинженеры уже сконструировали порядка 20 вакцинных штаммов ко всем известным генетическим клэйдам вируса H5 и другим зоонозным вирусам гриппа [107]. Наличие этих штаммов не предотвратит катастрофу, но минимизирует последствия.

Среди диких птиц обычно циркулируют низковирулентные штаммы. Но после проникновения в популяции домашних птиц эти штаммы трансформируются в высоковирулентные, в частности, за счёт замены в позиции 627 белка PB2 глутамина на лизин [108].

Аминокислотные остатки, определяющие рецептор-связывающий сайт (PСС), различны для рецепторов человеческого, свиного и птичьего типов. Клеточный рецептор для вирусов гриппа А представлен двумя основными типами ковалентной связи терминального остатка нейраминовой кислоты со следующим моносахаридом в составе сиалогликанов: α -2,6 для PСС гемагглютинина (HA) эпидемических штаммов и α -2,3 для PСС HA штаммов вирусов птиц [100, 109].

Ежегодные эпидемии гриппа уносят 200–500 тыс. жизней. Переболевает от 5 до 10% населения при летальности 0,01–0,02%. А в периоды появления нового пандемического варианта гибнут миллионы. В пандемию испанки в 1918–1919 гг. вирус А(H1N1) уничтожил до 100 млн человек при летальности около 0,5%. Все вирусы гриппа А млекопитающих произошли от птиц. В обозримом будущем вполне вероятно возникновение новых пандемических вариантов. Необходим дальнейший генетический мониторинг в мире за циркуляцией вируса гриппа.

С самого начала распространения нового пандемического вируса А(H1N1pdm09), являющегося рекомбинатом вируса человека, птиц и свиней, он обладал смешанным типом α -2,6- и α -2,3-специфичности и более высокой вирулентностью в сравнении с сезонным гриппом А(H1N1) [110]. Вскоре после развития пандемии в РФ в 2009 г. нами были изолированы штаммы от летальных случаев с первичной вирусной пневмонией с аминокислотными заменами в рецептор-связывающем сайте гемагглютинина HA1 аспарагиновой кислоты (D) на глицин (G) или аспарагин (N), что привело к замене рецепторной специфичности к эпителиальным клеткам респираторного тракта на α -2,3 и проникновению вируса в нижние отделы респираторного тракта – альвеолы и бронхиолы с быстрым развитием летальной пневмонии [110, 111]. Схожие данные получены за рубежом [112–114]. Передача таких мутантов от человека к человеку пока не установлена. Среди пациентов, у которых были выявлены мутанты, летальность достигала 60% [101]. Дальнейшие экспериментальные исследования на хорьках показали возможность такого рода развития событий, что может иметь катастрофические последствия по числу жертв и экономическому ущербу

[115, 116]. Как видно из изложенного, грипп должен быть отнесён к зооантропонозам.

Важнейшим направлением в борьбе с гриппом является синтез противовирусных препаратов – процесс длительный (до двух десятков лет) и дорогой (миллиарды долларов). Весьма перспективен, в частности, балоксавир (Baloxavir Marboxil), разработанный к 2018 г. фирмой Roche, блокирующий на ранней стадии репликацию вируса за счёт ингибирования эндонуклеазы полимеразного комплекса [117]. Препарат нужен в качестве резерва. Широко применяемый в 1966–2010 гг. ремантадин (ингибитор функций белка M2, формирующего в клеточной мембране вирус-специфические ионные каналы), синтезированный отечественными специалистами (Г.А. Галегов, С.А. Гиллер, Я.Ю. Полис, М.Ю. Лидак, М.К. Индулен, А.А. Смородинцев, В.И. Ильенко и др.) вышел из строя, поскольку вирусная популяция приобрела к нему резистентность за счёт аминокислотных замен в белке M2 – S31N, а также A30V и V27A. Проводятся исследования по преодолению возможности резистентности к препаратам – производным адамантана [118]. В настоящее время для раннего лечения гриппа используются внедрённый в 1999 г. ингибитор нейраминидазы, связанной с фиксацией вирусов на клеточной поверхности, осельтамивир (Тамифлю), занамивир (Реленза) и перамивир. К этим препаратам также в единичных случаях обнаруживается резистентность за счёт аминокислотных замен H274Y к осельтамивиру и Q136K – к занамивиру. Проводится постоянный молекулярно-генетический мониторинг появления резистентности [111, 119].

С начала 2000-х гг. зарегистрированы три независимых случая появления новых зооантропонозных коронавирусов (Coronaviridae: *Betacoronavirus*) человека, обладающих эпидемическим и пандемическим потенциалом [120, 121]. Первая эпидемическая вспышка инфекции тяжёлого острого респираторного синдрома (ТОРС, SARS), вызванная новым коронавирусом SARS-CoV (подрод *Sarbecovirus*), началась в КНР осенью 2002 г. [122]. За два года зарегистрировано более 8000 случаев с 774 летальными исходами (летальность 4–11%). Второй случай появления нового патогенного коронавируса человека связан с эпидемической вспышкой ближневосточного респираторного синдрома (MERS), зарегистрированного осенью 2012 г. в Саудовской Аравии. Вирус, вызвавший вспышку ТОРС (MERS-CoV), относится к подроду *Merbecovirus* [123]. К 2020 г. завозные спорадические случаи и эпидемические вспышки, затрагивающие до нескольких десятков человек, зарегистрированы в 27 странах. Всего зарегистрировано более 2,5 тыс. случаев заболевания и около 900 смертей. В основном заражение человека ТОРС (MERS-CoV) происходит от верблюдов, которые являются промежуточными хозяевами для вируса [123]. Третья вспышка, вызванная вирусом SARS-CoV-2, быстро переросшая в пандемию, возникла в декабре 2019 г. в г. Ухань, провинция Хубей, КНР [124]. К 1 сентября 2022 г. в мире, по данным ВОЗ, зарегистрировано 600 366 479 слу-

чаев SARS-CoV-2 с 6 460 493 летальными исходами (общая летальность 1,1%). В России соответственно 19 771 113 и 384 787 случаев (общая летальность 1,9%).

Появление вируса SARS-CoV-2 и вызванная им пандемия продемонстрировали необходимость контроля зоонозных вирусов в природных резервуарах до преодоления ими межвидового (межтаксонного) барьера и выплеска в человеческую популяцию. Основным природным резервуаром SARS-подобных коронавирусов являются подковоносые летучие мыши (*Rhinolophus* spp.), широко распространённые в Азии, Европе и Северной Африке. Ареал подковоносов захватывает и южные регионы России, включая Северный Кавказ и Крым [125]. В Юго-Восточной Азии (в частности, в Китае) SARS-подобные вирусы были обнаружены у 23 различных видов подковоносов [126]. Наиболее близкие к SARS-CoV-2 вирусы летучих мышей были найдены у некоторых видов подковоносов в китайской провинции Юньнань, а также в Таиланде и Лаосе [127–130]. В результате масштабных исследований в России также были найдены два новых вида SARS-подобных коронавирусов, названные Хоста-1 (по первому обнаружению в пещере Хоста 1) и Хоста-2, циркулирующие в популяциях подковоносов на северном побережье Чёрного моря (субтропическая зона Краснодарского края) [131]. Хоста-1 и Хоста-2 формируют отдельную филогенетическую ветвь (вместе с вирусами, ранее найденным в Болгарии (штамм BtCoV/BM48-31/2008) и Кении (штамм BtKY72)). С вирусами SARS-CoV и SARS-CoV-2 Хоста-1 и Хоста-2 имеют схожесть от 60 до 96% по разным белкам [131].

Тропизм коронавирусов к клеткам тканей животных, которых они могут инфицировать, определяется поверхностным гликопротеидом S, который несёт специальный рецептор-связывающий домен (RBD) [132]. SARS-CoV и SARS-CoV-2 в качестве клеточного рецептора используют ангиотензин-конвертирующий фермент 2 (ACE2) [133]. Большинство известных вирусов летучих мышей не способны связывать ACE2 человека или других животных, и их рецептор остаётся неизвестным [134]. Однако некоторые азиатские штаммы вирусов летучих мышей, несмотря на значительные отличия в последовательности RBD от SARS-CoV-2, способны связывать ACE2-рецептор и использовать его для проникновения в клетку [128, 135–138]. В Лаосе были обнаружены штаммы, обладающие практически идентичной SARS-CoV-2 последовательностью RBD, один из которых (BANAL-52) имеет только две аминокислотные замены и связывает ACE2-рецептор человека практически с той же эффективностью, что и SARS-CoV-2 [130]. Структура рецептор-связывающего мотива белка S вирусов Хоста-1 и Хоста-2 имеет сходство с вирусами SARS-CoV и SARS-CoV-2. Эксперименты *in vitro* продемонстрировали способность вирусов Хоста-1 и Хоста-2 связывать и использовать для проникновения в клетку ACE2-рецептор летучих мышей; вирус Хоста-2 также эффективно связывает ACE2-рецептор человека. Полученные результаты в сочетании с дан-

ными для других SARS-подобных вирусов летучих мышей свидетельствуют о том, что способность связывать ACE2-рецептор человека появляется в природном резервуаре в разных генетических линиях естественным путём и является древним эволюционным свойством данной группы коронавирусов. Эволюционные процессы (антигенный дрейф, рекомбинации и геномные перестройки), приводящие к формированию новых, потенциально патогенных вариантов коронавирусов, активно происходят во всех частях их ареала.

Важным открытием последних лет можно считать обнаружение в геноме вирусов гриппа и коронавирусов дополнительных протяжённых открытых рамок трансляции – так называемых амбиполярных генов [139–142]. Это новый тип вирусных генов, которые имеют все функциональные элементы, характерные для экспрессии данных генетических рамок как трансляционных генов [139, 142, 143]: стартовые AUG (или альтернативный CUG-кодон), трансляционные стоп-кодоны [144], канонические последовательности Козака (Kozak element [145]), присутствие в начале гена типичных по вторичной структуре сайтов посадки рибосом (IRES – internal ribosome entry site [146]). Отличительной особенностью обнаруженных генов служит их амбиполярная локализация в геноме вируса: позитивно-полярная в вирусе гриппа (имеющего негативно-полярный геном) [147] и негативно-полярная у коронавирусов (имеющих, как известно, позитивно-полярный геном) [142, 148, 149]. Продукты трансляции данных генов в инфицированных клетках пока не идентифицированы, но имеются данные о формировании иммунного клеточного ответа к белковым продуктам амбиполярных генов или к их специфическим доменам в организме, инфицированном вирусом гриппа, что указывает на экспрессию данных генов в жизненном цикле вирусов в макроорганизме [150–152]. В случае доказательства экспрессии белков – продуктов амбиполярных генов в вирусном инфекционном процессе встанет вопрос об изменении классификации семейств ортомиксо- и коронавирусов и их (или их отдельных родов) отнесения к вирусным семействам с амбиполярной стратегией генома [142]. В настоящее время к таким амбиполярным вирусам отнесены 4 рода: флебо-, тоспо-, арена- и буньявирусы [153].

Арбовирусы

Исключительный вклад в развитие вирусологии внесли исследования арбовирусов. Арбовирусы – экологическая группа зоонозных вирусов, передающихся путём биологической трансмиссии восприимчивым позвоночным кровососущими членистоногими переносчиками – иксодовыми (Ixodidae, 6 подсемейств и 14 родов) и аргасовыми (Argasidae, 5 родов) клещами и насекомыми: комарами (Diptera, Culicidae), москитами (Psychodidae: *Phlebotomus*), мокрецами (Diptera, Heleidae).

Первые исследования по арбовирусам проведены в конце XIX в., когда кубинский энтомолог С. Finlay

и сотрудники американской военной миссии во главе с W. Reed доказали вирусную природу и трансмиссивную передачу комарами *Aedes aegypti* вируса жёлтой лихорадки [10]. Термин arthropod-borne (передаваемые членистоногими) введён в 1942 г. В 1963 г. международный подкомитет по вирусной номенклатуре ввёл термин arbovirus. Известны более 500 арбовирусов, более 100 из них способны вызывать заболевания людей и животных, в том числе протекающие с высокой летальностью: эпидемические вспышки геморрагических лихорадок и энцефалитов. В ряде случаев внезапно возникающие эпидемии арбовирусов влияли на ход военных действий.

Начало исследований арбовирусов в Советском Союзе относится к началу 1930-х гг., когда военный врач-невропатолог А. Панов вместе с коллегами А. Шаповалом и Д. Красновым описали на Дальнем Востоке сезонный эпидемический энцефалит с высокой летальностью. Они обозначили заболевание как «весенне-летний энцефалит» и предположили, что он вызван неизвестным вирусом. Ими было отмечено некоторое сходство инфекции с «осенне-летними энцефалитами» (японский энцефалит (ЯЭ) и энцефалит Сент-Луис), известными в то время, а также высказано предположение, что это может быть токсическая форма гриппа [154]. Однако этиология заболевания и пути его передачи оставались неизвестными. Для изучения этой новой инфекции Наркомздравом СССР в 1937–1940 гг. была организована серия экспедиций. Экспедиции включали специалистов из разных научных организаций: вирусологов (Л. Зильбер, А. Смородинцев, М. Чумаков, Е. Левкович, А. Шеболдаева, А. Шубладзе), бактериологов (В. Соловьев, Н. Рыжков), паразитологов (Е. Павловский, А. Гуцевич, Б. Померанцев, А. Мончадский, А. Скрынник), клиницистов (А. Панов, А. Шаповал, З. Финкель) и др. В течение лета 1937 г. членами экспедиции из крови, цереброспинальной жидкости и секционного материала были изолированы около 30 штаммов нового вируса [155]. Несколько штаммов также были изолированы от клещей *Ixodes persulcatus*, и их способность передавать вирус при укусе была показана экспериментально. Один из выделенных штаммов (Софьин) использовался для экспериментального заражения макака, у которых развились клинические симптомы энцефалита, схожие с наблюдаемыми у людей [156–159]. Таким образом, этиологический агент весенне-летнего энцефалита, который теперь известен как КЭ, был выделен и изучен. Вирус КЭ (ВКЭ) стал первым арбовирусом, открытым советскими вирусологами. Различные аспекты экологии, эпидемиологии и патогенеза ВКЭ интенсивно изучались в последующие годы. Разработана первая вакцина против КЭ на основе препарата мозговых тканей мышей, инфицированных штаммом Софьин. Дальнейшие исследования показали, что ВКЭ также распространён в европейской части СССР и европейских странах, где его основным переносчиком является клещ *I. ricinus*. По современной классификации ВКЭ принадлежит виду *Tick-borne encephalitis virus* (Flaviviridae: *Flavivi-*

rus). Во время экспедиций несколько штаммов вируса ЯЭ, также принадлежащего роду *Flavivirus*, но передающегося комарами, были выделены от пациентов на Дальнем Востоке в 1938 г. во время хасанских событий. Это было первое доказательство циркуляции вируса ЯЭ на территории СССР [160, 161]. Однако после вспышки 1938 г. случаев ЯЭ на территории СССР в последующие годы не было зарегистрировано.

Открытие ВКЭ как этиологического агента весенне-летнего энцефалита дало мощный толчок для изучения схожих инфекций на всей территории СССР. В последующие годы несколько крупных вирусологических центров были организованы в составе АМН СССР: Институт вирусологии (1944), Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов (1950), а также вирусологические лаборатории на базе медицинских институтов и противочумных станций. Учёные из этих центров приняли активное участие в изучении различных аспектов арбовирусов, распространённых на территории страны. Интенсивные исследования по различным направлениям проблемы КЭ продолжались в настоящее время [162].

Многие участники первых экспедиции стали впоследствии известными вирусологами и основали собственные вирусологические школы. Наиболее выдающимся из них является Михаил Петрович Чумаков, который позднее возглавил Институт вирусологии АМН СССР (1950–1954), а затем созданный по его инициативе Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР (1955–1972). М.П. Чумаков организовал многочисленные экспедиции, направленные на поиск этиологических агентов и изучение природно-очаговых (преимущественно арбовирусных) инфекций. Из впервые описанных им арбовирусов особо важное значение имеют возбудители клещевых геморрагических лихорадок – ОГЛ и ККГЛ.

В начале 1940-х гг. в нескольких сельских регионах Омской области (Юго-Западная Сибирь) была зарегистрирована вспышка заболевания, которую местные врачи обозначали как «атипичная туляремия», «безжелтушный лептоспироз», «омская весенне-летняя лихорадка». Вирусная этиология болезни, названной омской геморрагической лихорадкой (ОГЛ), была установлена в результате работы группы специалистов из Омского медицинского института и вирусологов в составе комплексной экспедиции под руководством М.П. Чумакова в 1947 г. [163]. Из крови больных ими были выделены более 40 штаммов вируса, названного вирусом ОГЛ (ВОГЛ). Несколько штаммов также были изолированы из клещей *D. reticulatus*, собранных в эндемичных районах [164]. Экология, эпидемиология и патогенез ВОГЛ были подробно изучены в последующие годы. По современной классификации ВОГЛ принадлежит виду *Omsk hemorrhagic fever virus* рода *Flavivirus* (Flaviviridae) и входит в антигенный комплекс ВКЭ.

В июне 1944 г. в сельских районах севера Крымского полуострова возникла вспышка лихорадочного заболевания, сопровождаемого геморрагическими проявлениями (острый инфекционный капиллярный токсикоз).

В общей сложности было зарегистрировано более 200 случаев. Этиология заболевания, названного крымской геморрагической лихорадкой (КГЛ), была установлена в результате работы экспедиции под руководством М.П. Чумакова. Было предположено, что инфекция передается клещами *Hyalomma marginatum* (ранее *H. plumbeum*), которые широко распространены и очень многочисленны в регионе, где произошла вспышка. Вирусная этиология и зоонозный характер инфекции были выявлены при заражении волонтеров кровью больных и суспензией клещей *H. marginatum*, собранных с зайцев. Заражающий материал предварительно фильтровали через мелкопористый фарфоровый фильтр. Первые штаммы вируса ККГЛ были изолированы от пациента в Узбекистане (штамм Ходжа) и из сыворотки пациента и от нимфы *H. marginatum* в Астраханской области (штамм Дроздов) сотрудниками Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР (А. Бутенко) в 1963–1967 гг. [165, 166]. Позднее было показано, что вирус КГЛ идентичен вирусу Конго, изолированному от больных с геморрагической лихорадкой в Заире (Конго, Африка), и он получил своё современное название – ККГЛ [167]. В последующие годы различные аспекты экологии, эпидемиологии, патогенеза и клиники ККГЛ подробно изучались на базе Института вирусологии АМН СССР, Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР, Государственного исследовательского центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» (Новосибирск) и в других научных центрах СССР [15]. Вирус ККГЛ является одним из типовых видов наировирусов и относится к виду *Crimean-Congo hemorrhagic fever virus* рода *Orthonairovirus* семейства *Nairoviridae*. Специфического лечения ККГЛ не разработано, хотя есть свидетельства о некоторой эффективности рибавирина [168].

В течение весны и лета 1962 г. М. Чумаков вместе с Е. Либковой из Института вирусологии в Братиславе (Словакия, бывш. Чехословакия) исследовали вспышку лихорадочного заболевания (кемеровская лихорадка) в Кемеровской области (Западная Сибирь). Новый вирус, названный вирусом Кемерово, был изолирован из крови пациентов и клещей *I. persulcatus*, собранных в районе, где возникла вспышка [169, 170]. Антигенно схожие с вирусом Кемерово вирусы Трибеч и Липовник были позднее изолированы от клещей *I. ricinus* в Чехословакии [171, 172]. На основе морфологии вириона вирусы были отнесены к роду *Orbivirus* семейства *Reoviridae*.

В период 1930–1969 гг. арбовирусы изучались в основном как этиологические агенты новых инфекций человека. Обследование членистоногих переносчиков и позвоночных хозяев в природных очагах важных инфекций человека часто приводило к изоляции других арбовирусов. Так, А. Бутенко (Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР) впервые в СССР изолировал штаммы вируса Западного Нила (ВЗН) (Flaviviridae: *Flavivirus*) и вируса Дхори (Orthomyxoviridae: *Thogotovirus*) от клещей *Hyalomma marginatum* во время обследования природных оча-

гов ККГЛ в Астраханской области в 1964 г. В общей сложности к концу 1960-х гг. семь арбовирусов были открыты или описаны на территории СССР: вирусы КЭ и ЯЭ, ККГЛ и ОГЛ, ВЗН, Дхори и Кемерово. В это же время начал формироваться системный экологический подход, основанный на концепции популяционных взаимодействий между видами вирусов, членистоногих переносчиков и позвоночных хозяев и окружающей средой. Перед вирусологами государством была поставлена задача создания системы исследований по природным очагам возбудителей зоонозных, в том числе арбовирусных инфекций.

Наиболее важными позвоночными животными – природными резервуарами для арбовирусов являются птицы (Aves), грызуны (Rodentia) и летучие мыши (Chiroptera). Более 200 известных арбовирусов экологически связаны с птицами. В некоторых случаях птицы являются основным позвоночным хозяином, а в некоторых служат для вируса эффективным амплификатором. Роль птиц в циркуляции арбовирусов определяется несколькими факторами, прежде всего высокой численностью и плотностью популяций в местах гнездований (для птиц водного и околоводного комплекса), отдыха и зимовок; сезонными миграциями с трансконтинентальным переносом вирусов и переносчиков (клещей), гнездованием в норах [173]. Исходя из этого, для углублённого изучения зоонозных вирусов, связанных с птицами, в СССР были организованы Всесоюзный орнитологический комитет с координационным советом по миграции птиц и медицинской орнитологии и Всесоюзный центр экологии вирусов и противозидемической защиты граждан и армии. Всесоюзный орнитологический комитет располагался на базах Института биологии биологического отделения АН СССР (руководитель В.Д. Ильичев) и Института вирусологии АМН СССР (руководитель Д.К. Львов). Всероссийский центр экологии вирусов был основан на базе Института вирусологии имени Д.И. Ивановского АМН СССР с широкой сетью опорных баз во всех регионах СССР⁵. Эти две структуры разработали объединённую программу исследований и дважды в год проводили конференции с обсуждением планов и полученных результатов. Такая организация в некоторых чертах и подходах была схожа с американской системой Epidemic Intelligence Service Центра по борьбе с инфекционными заболеваниями CDC [174, 175].

Была разработана теоретическая база проведения мониторинга в различных экосистемах с использованием методов молекулярной экологии. Методологический подход предусматривал меридиональное зондирование территории СССР и некоторых сопредельных стран со сбором полевых материалов с последующим комплексным лабораторным обследо-

ванием. Таким образом, была обследована территория Северной Евразии площадью более 15 млн км². Зонды проходили через ландшафтные пояса Арктики, Субарктики (тундры), тайги, лиственных лесов, степей и пустынь в пределах 18 физико-географических стран с уникальными экосистемами. Изолированы и изучены сотни штаммов вирусов, в том числе и ранее неизвестных видов. Выявлена этиологическая роль выделенных вирусов в патологии человека, описаны неизвестные ранее инфекции, определена потенциальная опасность возникновения эпидемических ситуаций в различных ландшафтных поясах СССР, сделан прогноз ареала некоторых видов вновь открытых инфекций в мире.

Территориальные опорные базы, расположенные практически во всех регионах СССР, возглавили энергичные профессионалы, в короткие сроки сформировавшие научные коллективы специалистов: вирусологов, зоологов, арахноэнтомологов, способных проводить комплексные полевые и лабораторные исследования. Почти все руководители в процессе работы защитили докторские, а остальные специалисты – кандидатские диссертации: И. Виноград (Львов, Украина), И. Воинов (Минск, Беларусь), П. Скоферца (Кишинев, Молдавия), Ф. Карась (Бишкек, Киргизстан), Т. Пак, М. Костюков (Душанбе, Таджикистан), С. Каримов (Алма-Ата, Казахстан), Н. Мирзоева (Баку, Азербайджан), В. Закарян (Ереван, Армения), М. Курбанов (Ашхабад, Туркменистан), А. Мелиев (Ташкент, Узбекистан), В. Злобин (Иркутск), Ф. Бусыгин (Омск), Г. Леонова (Владивосток), А. Тимофеева (Южно-Сахалинск) и др.

Таким образом, в СССР проводились исследования по выявлению биологического фона, подобного радиационному. Это были перманентные манёвры по прогнозу и снижению последствий чрезвычайных эпидемических ситуаций природного и искусственного происхождения. Системные исследования зоонозных вирусов в соответствии с разработанной программой начались в 1969 г. В 1984 г. программа приобрела статус государственной в рамках работы учрежденного Всероссийского центра по экологии вирусов и особо опасных и слабоизученных инфекций на базе Института вирусологии имени Д.И. Ивановского АМН СССР (руководитель Д.К. Львов) [176]. Основной целью программы были исследование разнообразия и распространения зоонозных вирусов и выявление угроз, которые они представляют для биобезопасности государства в качестве возбудителей новых и возвращающихся инфекций. Программа включала изучение их экологии и эволюционных процессов, протекающих в природных резервуарах. Экспедиции проводились сотрудниками Всесоюзного центра экологии вирусов совместно с локальными организациями и опорными базами. Отдельная часть программы была посвящена арбовирусам, циркулирующим в высоких широтах Северной Евразии [177, 178]. Также необходимо отметить подпрограмму по изучению экологии вирусов гриппа в природных биотомах, включая субтипы А(Н5N1) и А(Н1N1pdm09) [161].

⁵Организация эколого-эпидемиологического мониторинга территорий Российской Федерации с целью противозидемической защиты населения и войск: методические рекомендации. М.: МЗ РФ, Федеральное управление медико-биологических и экстремальных проблем, НИИ вирусологии, 1993.

В результате этой масштабной работы были изолированы повсеместно распространённые в ландшафтных зонах тундры, тайги и лиственных лесов штаммы вирусов, переносимых комарами, включая вирусы группы калифорнийского энцефалита (вид *California encephalitis orthobunyavirus*) и группы вируса Батаи (вид *Bunyamwera orthobunyavirus*) рода *Orthobunyavirus*, семейства *Peribunyaviridae* [179]. Вирусы калифорнийского энцефалита связаны с летними случаями менингита и менинго-энцефалита. Впервые была показана и изучена циркуляция и значение в патологии человека и животных на территории СССР, Финляндии и Швеции вируса Синдбис (*Sindbis virus, SINV*) – возбудителя карельской лихорадки и вируса Гета (*Getah virus, GETV*) рода *Alphavirus*, семейства *Togaviridae* [180].

Одним из важнейших объектов исследований в рамках эколого-вирусологических исследований в Заполярье являлась система «клещи *Ixodes (Ceratices) uriae* – колониальные морские птицы». В 1969–1974 гг. сотни штаммов были изолированы от клещей *Ix. uriae*, собранных в колониях морских птиц на побережьях Охотского, Берингова и Баренцева морей. С 1 м² поверхности гнездовья удавалось собрать до 7 тыс. клещей (все фазы метаморфоза – личинки, нимфы, имаго), из которых выделяли до 100 штаммов семи различных вирусов. Установлено циркумпольное распространение природных очагов в Северном и Южном полушариях. Изолированные штаммы были классифицированы в основном как новые для науки буньявирусы, флавивирусы и орбивирусы, часто только на основе морфологии вириона, поскольку их антигенные связи с другими вирусами в то время не были выявлены. Среди них впервые открытые буньявирусы Сахалин (*Sakhalin virus, SAKHV*) и Парамушир (*Paramushir virus, PRV*), которые позднее сформировали вид *Sakhalin orthonairovirus* рода *Orthonairovirus*, семейства *Nairoviridae* [181]. Несколько новых вирусов (Залив Терпения, Командоры, Рукутама) были описаны и позднее отнесены к виду *Uukuniemi phlebovirus* рода *Phlebovirus*, семейства *Phenuiviridae* [182].

Новый флавивирус Тюлений (*Tyuleniy virus, TYUV*) и близкий к нему вирус Кама из Татарстана были впервые изолированы и позднее стали типовыми представителями группы клещевых флавивирусов морских птиц (род *Flavivirus*, семейство *Flaviviridae*) [183]. Распространение и экологические особенности вирусов Охотский (*Okhotsky virus, OKHV*) и Анива (*Aniva virus, ANIV*), двух впервые описанных вирусов вида *Great Island virus* (род *Orbivirus*, семейство *Reoviridae*) были изучены в деталях [184].

Множество новых вирусов были открыты при исследовании территории Центральной Азии и Закавказья. Впервые описан вирус Иссык-Куль (*Issyk-Kul virus, ISKV*), этиологический агент лихорадки Иссык-Куль, ассоциированный с летучими мышами (*Vespertilionidae*) и их аргасовыми клещами [185]. Заболевание лихорадкой Иссык-Куль протекает с тяжёлыми клиническими явлениями и последующим двухмесячным периодом реконвалесценции. Новые

вирусы Тамды (*Tamdy virus, TAMV*) и Бурана (*Burana virus, BURV*), вызывающие спорадические случаи лихорадки, были изолированы от клещей *Hyalomma* spp., собранных на козах и коровах в пустынных биоценозах [186]. Несколько новых вирусов (Арташат, Чим, Герань) были впервые изолированы от аргасовых клещей, собранных в норах грызунов. Морфологические исследования отнесли их к неклассифицированным буньявирусам. В недавних работах перечисленные вирусы классифицированы как разные виды рода *Orthonairovirus* семейства *Nairoviridae* [187]. Впервые изолированный из аргасовых клещей вирус Карши (*Karshi virus, KARV*), родственной вирусу Ройял-Фарм (Афганистан), относится к комплексу КЭ и вызывает спорадические случаи лихорадочного заболевания у людей. В Средней Азии был впервые изолирован новый флавивирус Сокулук (*Sokuluk virus, SOKV*), экологически связанный с летучими мышами *Vespertilio pipistrellus* и родственной вирусу летучих мышей Ентеббе из Африки [188]. В Киргизии из аргасовых клещей, собранных в гнездовых норах птиц, изолирован новый вирус Тюлек (*Tyulek virus, TYKV*), позднее отнесённый к роду *Qaranjavirus* семейства *Orthomyxoviridae*. Это краткий список наиболее примечательных новых вирусов, открытых в результате реализации программы.

Главные результаты, полученные при реализации этих программ, обобщены в специальном Атласе распространения природно-очаговых инфекций в Российской Федерации, изданном в 2001 г., и ряде других книг [161, 189]. Заключительная стадия этих исследований состояла в определении генетических характеристик и классификации изолированных вирусов с использованием современных методов анализа геномов на основе высокопроизводительного секвенирования (NGS). В результате были определены новые виды и роды зоонозных вирусов. Всего на данный момент установлено более 80 видов зоонозных вирусов, принадлежащих 12 различным семействам, циркулирующим на территории Северной Евразии.

Реализация программы проводилась при активном международном сотрудничестве, прежде всего с вирусологами из США и ВОЗ. В качестве примера: Д.К. Львов в разные периоды был советником Американского национального комитета по арбовирусам, членом международного комитета по изучению арбовирусов в высоких широтах, координатором от советской стороны по исследованиям экологии гриппа в рамках кооперации США и СССР, экспертом ВОЗ и председателем комитета по медицинским наукам и здравоохранению Тихоокеанской научной ассоциации.

Реализация программы была признана столь успешной и важной, что многие её участники были удостоены Государственной премии в области наук и технологий в 1999 г. Лист номинантов включал учёных Института вирусологии имени Д.И. Ивановского РАМН: А. Бутенко (за диагностику и идентификацию изолированных штаммов), С. Гайдамович (за внедрение новых методов изучения биологических свойств вирусов), В. Грома-

шевский (за изоляцию вирусов и их идентификацию), П. Дерябин (за формирование коллекции штаммов и вирусов), С. Клименко (за электронную микроскопию вирусов), Л. Колобухина (за изучение клиники инфекции), С. Львов (за исследование вирусов в высоких широтах, полевая работа), Д.К. Львов (руководитель программы, орнитология, полевая работа). Трое учёных (Д.К. Львов, С. Клименко, В. Злобин) были избраны членами АМН СССР (в настоящее время отделение РАН).

Практическая реализация программы продолжилась и позже. В начале текущего столетия на юге России произошло резкое обострение эпидемиологической ситуации по лихорадке Западного Нила (ЛЗН). Наблюдалась высокая смертность (до 10% заболевших). В 6-летних комплексных исследованиях в Астраханской и Волгоградской областях и в Калмыкии расшифрованы особенности циркуляции возбудителя ВЗН, его молекулярно-генетические характеристики, установлены механизмы формирования стабильных природных очагов с участием птиц, домашних животных, комаров и клещей [190]. В последние годы ареал ВЗН значительно расширился, захватывая Воронежскую, Саратовскую, Ростовскую области и Краснодарский край. Случаи ЛЗН в 2022 г. были зарегистрированы в Москве. Параллельно событиям на юге России, казалось бы, при загадочных обстоятельствах вспышка ЛЗН также с высокой смертностью в 1999 г. возникла в Нью-Йорке (США) и его окрестностях. За короткий срок вспышка ЛЗН охватила всю Америку за счёт распространения вируса по основным миграционным руслам перелётных птиц: атлантическому, миссисипскому, центральному и тихоокеанскому. Родина ВЗН – Африка. Вирус не мог быть занесён на американский континент естественным путём последние 80 млн лет со времени разделения Пангеи в меловом периоде мезозоя. В Америке вирус мог попасть с заражёнными комарами в трюмах кораблей из портов Средиземного или Чёрного морей. Так, неосмотрительное или криминальное поведение человека включает мощные природные механизмы, создающие опасные эпидемические ситуации. Результаты филогенетического анализа геномов показали близость эпидемических штаммов из России и США. Но они существенно отличаются от штаммов, изолированных в предшествующие годы в отсутствие эпидемических вспышек. Таким образом, эпидемические ситуации, возможно, обусловлены изменением генетических свойств вирусной популяции в процессе эволюции вируса в природном резервуаре. Изучение арбовирусных и других зоонозных вирусных инфекций, имеющих не только социальное, но и военно-медицинское значение, активно проводится в мире.

Арбовирусные инфекции (зоонозы, зооантропонозы) являются прообразом других инфекций человека, проделавших путь за последние 10 тыс. лет от зоонозов в зооантропонозы и антропонозы [17]. Огромное влияние на изучение арбовирусных инфекций, как и других зоонозов, оказала разработанная Е.Н. Павловским доктрина о природной очаговости инфекции [191]. Исследователи арбовирусов должны, помимо вирусологии, иметь существенные знания по арах-

ноэнтомологии, зоологии, климатологии и другим смежным наукам. Отечественные и зарубежные исследователи подвергали свою жизнь и здоровье реальной угрозе, работая в природных очагах подчас неизвестных инфекций. Имена блестящих исследователей, работавших на всех континентах, вписаны в историю изучения арбовирусов: в США (С. Calisher, J. Casals, R. Chamberlain, W. Downs, S. Halstead, D. Gubler, N. Karabatsos, J. Le Duc, T. Monath, F. Murphy, W. Reeves, R. Shope, W. Sudia, R. Taylor, R. Tesh, M. Turrel, T. Work и др.), Канаде (H. Artsob, C. Chastel и др.), Бразилии (O. Causey, O. Lopes, F. Pinheiro, Travassos da Rosa и др.), Венесуэле (J. Navarro и др.), Египте (M. Darwish и др.), ЮАР (R. Kokernot, B. McIntosh, K. Smithburn, R. Swanepoel и др.), Франции (P. Brech, C. Hannoun и др.), Англии (D. Bishop, C. Ross, J. Woodale, H. Reid, J. Porterfield и др.), Норвегии (T. Traavik и др.), Чехословакии (V. Bardos, M. Gresikova, H. Libikova, J. Rehacek и др.) Югославии (V. Vesenjaj-Hirjan, A. Gligic и др.), Финляндии (M. Brummer-Korvenkontio, N. Oker-Blom и др.), Индии (K. Pavri, C. Dandawate, K. Banerjee и др.), Южной Кореи (H. Lee, S. Yun и др.), Малайзии (S. Lam и др.), КНР (B. Chen, H. Huang, Y.-X. Li, H. Liu и др.), Японии (A. Hotta, A. Igarashi, N. Kitaoka, K. Morita и др.), Австралии (Y. Aaskov, R. Doherty, J. Mackenzie, Y. Marshall и др.), Новой Зеландии (J. Miles и др.). Ежегодные международные конференции давали возможность получения экспресс-информации об активности природных и зооантропонозных очагов, а взаимные визиты способствовали обмену штаммов вирусов для пополнения государственных коллекций. Миллионные эпидемии лихорадок денге и О'Ньонг-Ньонг, десятки, а порой и сотни тысяч больных жёлтой лихорадкой, венесуэльским, западным, восточным, японским, клещевым, долины Муррей, калифорнийским, Росио, Сент-Луис энцефалитами, лихорадками Рифт-Валли, москитной, ЛЗН, ККГЛ и др. – вот далеко не полный перечень опасных для человека и домашних животных арбовирусных инфекций [192]. Диагностика затрудняется огромным генетическим разнообразием возбудителей. Отсутствие специфических средств лечения, а нередко и профилактических вакцин объясняет заинтересованность ВОЗ, работников науки и практического здравоохранения в проблеме, имеющей также ветеринарное, военно-медицинское, природоохранное значение [192]. Важная общебиологическая закономерность заключается в особой опасности для биологических видов, включая человека, встречи с возбудителем, с которым этот вид в силу экологической разобщённости ранее не встречался («встреча незнакомцев»).

Современные подходы геномного анализа в вирусологии

Новые технологии геномного анализа (массовое параллельное секвенирование, next generation sequencing – NGS), которые развиваются с конца XX в., активно используются в различных областях вирусологии. По современным оценкам, число известных се-

годня вирусов составляет менее 0,01% от глобального вирусного многообразия (англ. *virodiversity*) [193, 194]. Отчасти это связано с тем, что классические вирусологические методы применимы только к вирусам, которые возможно изолировать на лабораторной модели (клеточные культуры или лабораторные животные). Если вирус невозможно выделить на используемой модели, то он остается невидимым для исследователя. С этим связано относительно небольшое число известных на сегодняшний день вирусов (всего около 10 тыс. видов). В последние годы с развитием технологии NGS появилась возможность генетически описывать вирусы путём анализа виroma и транскриптома их хозяина, что привело к значительному сдвигу в понимании многообразия вирусного мира, его эволюции и роли вирусов в биосфере [195]. Анализ виромов различных видов животных, членистоногих и проб окружающей среды позволил выявить сотни и тысячи новых вирусов, включая эволюционно близкие к известным патогенам человека или представляющие новые дивергентные клады [196, 197]. Учитывая эффективность NGS как метода геномного анализа, анализ виroma рассматривается как перспективный метод мониторинга зоонозных инфекций в природных резервуарах, позволяя выявить весь спектр циркулирующих вирусов и их генетических вариантов. Разработаны эффективные подходы для диагностики инфекций на основе NGS. Во время текущей пандемии COVID-19 полногеномное секвенирование штаммов SARS-CoV-2 проводится буквально в режиме реального времени, позволяя своевременно отслеживать появление и распространение новых вариантов вируса с использованием подходов молекулярной эпидемиологии. Вместе с тем такой подход, несмотря на большие возможности, не позволяет определить биологические и антигенные свойства обнаруженных вирусов. Поэтому классические вирусологические методы, опирающиеся на изоляцию штамма на лабораторной модели, остаются основой современной вирусологии.

Руководства по вирусологии

Для преодоления отечественного информационного дефицита в 2008 и 2013 гг. изданы два русскоязычных руководства, обобщающие информацию по вирусам и вирусным инфекциям человека (более 150) и животных (свыше 150). Дан анализ места вирусов в биосфере, экологии вирусов по их структурным компонентам, стратегии генома, взаимодействию с клетками. Описаны семейства вирусов, патогенных для человека и животных. Охарактеризованы противовирусный иммунитет, химиотерапия вирусных инфекций, лабораторная диагностика и иммунопрофилактика, вирусологические и молекулярно-генетические методы [198].

Роль Института вирусологии имени Д.И. Ивановского АМН СССР в развитии отечественной и мировой вирусологии

В развитии отечественной вирусологии трудно переоценить роль Института вирусологии имени Д.И. Ивановского, учреждённого Постановлением

Совета Народных Комиссаров от 30 июня 1944 г. № 797 «Об учреждении Академии медицинских наук СССР (АМН)», в состав которой вошёл и Институт вирусологии. Имя основоположника вирусологии Д.И. Ивановского было присвоено институту Постановлением Совета Министров СССР № 4344 от 19 октября 1950 г. В институте на протяжении 16 лет работал ученик Д.И. Ивановского, Е.И. Туревич, реализовавший преемственность исследований. В это же время работал член-корреспондент АН СССР В.Л. Рыжков (вирусные болезни растений). Первым директором института был назначен профессор Анатолий Тимофеевич Кравченко, который через 6 лет был переведён научным руководителем крупного вирусологического центра Министерства обороны СССР. Первым заместителем директора по науке стал академик АМН СССР Лев Александрович Зильбер, организовавший впоследствии крупный отдел вирусологии в НИЦЭМ имени Н.Ф. Гамалеи АМН СССР. Некоторое время директором Института вирусологии был академик АМН СССР Анатолий Александрович Смородинцев, позднее организовавший Институт гриппа в Ленинграде. Одним из первых заместителей директора по науке был академик АМН СССР Валентин Дмитриевич Соловьев, со временем возглавивший вирусологический отдел в ИЭМ. В период пятилетнего руководства Института вирусологии академиком АМН СССР Михаилом Петровичем Чумаковым существенно возросли связи с периферическими научными и практическими учреждениями, что привело к проведению крупных комплексных экспедиционных исследований и созданию системы подготовки кадров вирусологов. В 1955 г. М.П. Чумаков возглавил созданный им Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР (ИПВЭ), получивший позднее его имя. Затем Институт вирусологии возглавил академик АМН СССР Павел Николаевич Косяков. Возник центр по гриппу, объединивший 19 опорных баз по стране, впоследствии трансформировавшийся в Центр ВОЗ. С 1961 по 1987 г. Институт вирусологии возглавлял академик Виктор Михайлович Жданов, превративший институт в современный научный центр, широко известный в мире. Была создана школа молекулярной вирусологии, начали функционировать 6 центров ВОЗ по проблемам гриппа, арбовирусов, экологии вирусов, герпеса, вирусных гепатитов, СПИДа. Впервые стал выпускаться журнал «Вопросы вирусологии». В.М. Жданов сплотил ряд лабораторий для изучения ВИЧ-инфекции, были выделены первые в стране штаммы, послужившие основой для разработки отечественных диагностических тест-систем и проведения фундаментальных исследований. В содружестве с исследователями Института молекулярной биологии В.А. Энгельгардта РАН и Центрального института эпидемиологии был разработан отечественный анти-ВИЧ-препарат фосфазид (Никовир). Разработка удостоена Государственной премии РФ в области науки и техники (профессор Георгий Артемьевич Галегов) [99]. Были налажены устойчивые связи с вирусологами из более чем 30 стран ми-

ра в Америке, Европе, Азии, Австралии. Огромное значение в Институте вирусологии всегда уделялось подготовке кадров. Здесь в аспирантуре получили подготовку будущие директора академических институтов: академик РАМН Борис Федорович Семёнов возглавил впоследствии Институт вакцин и сывороток имени И.М. Мечникова, академик АМН СССР Отар Георгиевич Анджапаридзе был директором Института вирусных препаратов, академик АМН СССР Сослан Григорьевич Дзагуров был директором Института стандартизации и контроля медицинских и биологических препаратов имени Л.А. Тарасевича, исследования кори возглавлял академик АМН СССР Петр Григорьевич Сергиев, оставаясь директором Института медицинской паразитологии и тропической медицины имени Е.И. Марциновского. Академик АМН СССР Оганес Вагаршакович Бароян был учёным секретарем Института вирусологии, а затем назначен директором ИЭМ. Таким образом, Институт вирусологии был «инкубатором» директоров НИИ страны, чрезвычайно активно велась подготовка кадров для научных и практических учреждений через аспирантуру, стажировку и в процессе совместных комплексных исследований – кафедре вирусологии. С 1987 по 2016 г. директором Института вирусологии был избран академик АМН СССР – РАМН – РАН Дмитрий Константинович Львов, который до этого времени на протяжении 19 лет был заместителем директора по научной работе. В 2016 г. Институт вирусологии прекратил своё существование в качестве самостоятельного учреждения и был включён в состав НИЦЭМ имени Н.Ф. Гамалеи Минздрава России.

Заключение

Отечественная вирусология по прошествии 130 лет со времени описания Д.И. Ивановским первого возбудителя вирусной инфекции продолжает занимать ведущие позиции по ряду приоритетных направлений, в частности по изучению формирования и эволюции популяционного генофонда возбудителей новых и возвращающихся инфекций, представляющих национальную и глобальную угрозу биобезопасности населения и среды обитания. Осмысленное сочетание теоретических подходов к изучению эволюции вирусов с инновационными методами исследования молекулярно-генетических свойств вирусов и создание на этой основе новых поколений вакцин и противовирусных препаратов обещает существенную минимизацию последствий грядущих пандемий. Возможность возникновения в обозримом будущем чрезвычайных эпидемических ситуаций остаётся высокой. «Мудрость не должна полагаться на непредвиденное» (Эдгар По).

ЛИТЕРАТУРА

- Mayer A. Über die Mosaikkrankheit des Tabaks. *Die Landwirtsch. Versuchs-stationen*. 1886; 32: 451–67.
- Ивановский Д.И. О двух болезнях табака. Табачная пепелица, мозаичная болезнь. *Сельское хозяйство и лесоводство*. 1892; ССІХХ(2): 104–21.
- Iwanowski D. Über die Mosaikkrankheit der Tabakspflanze. *St. Petersburg. Acad. Imp. Sci. Bull.* 1892; 35: 67–70.
- Ивановский Д.И. Мозаичная болезнь табака. *Труды Варшавского Университета*. 1892; (6): 49–72.
- Beijerinck M.W. Über ein contagium vivum fluidum als Ursache der Fleckenkrankheit der Tabaksblätter. *Verhandelingen der Koninklyke Akademie van Wetenschappen te Amsterdam*. 1898; 65(5): 1–22.
- Beijerinck M.W. Bemerkung zu dem Aufsatz von Herrn Iwanowsky über die Mosaikkrankheit der Tabakspflanze. *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene. Abteilung II*. 1899; (5): 310–1.
- Жирнов О.П., Георгиев Г.П. Д.И. Ивановский — первооткрыватель вирусов как новой формы биологической жизни. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017; 72(1): 84–6. <https://doi.org/10.15690/vramn810>
- Stanley W.M. Soviet studies on viruses. *Science*. 1944; 99(2564): 136–8. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.99.2564.136>
- Loeffler F., Frosch P. Summarischer bericht über die ergebnisse der untersuchungen der Kommission zur Erforschung der Maul- und Klauenseuche. *Dtsch Medizinische Wochenschrift*. 1897; 23(39): 617. <https://doi.org/10.1055/S-0029-1205172>
- Reed W. Recent researches concerning the etiology, propagation, and prevention of yellow fever, by the united states army commission. *J. Hyg. (Lond.)* 1902; 2(2): 101–19. <https://doi.org/10.1017/s0022172400001856>
- Львов Д.К. Рождение и развитие вирусологии – история изучения новых и возвращающихся инфекций. *Вопросы вирусологии*. 2012; 57(S1): 5–20.
- Львов Д.К. Значение вновь возникающих инфекций в биобезопасности. *Вопросы вирусологии*. 2002; 47(5): 4–7.
- Haeckel E. *Generelle Morphologie der Organismen. Allgemeine Grundzüge der organischen Formen-Wissenschaft, mechanisch begründet durch die von Charles Darwin reformirte Descendenz-Theorie*. Berlin; 1866.
- Fisher R. *The Genetical Theory of Natural Selection*. Oxford: Clarendon Press; 1930.
- Mettler L.E., Gregg T.G. *Population Genetics and Evolution*. Trenton: Prentice-Hall; 1969.
- Williamson M. *The Analysis of Biological Populations*. London; 1972.
- 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): 243–58.
- Lvov D.K. Influenza A virus – a sum of populations with a common protected gene pool. In *Sov. Med. Rev. Virol.* 1987; 2: 15–37.
- Mahy B.W., Lvov D.K. *Concepts in Virology: From Ivanovsky to the Present*. Switzerland: Harwood Academic Publisher GmbH; 1993.
- Жданов В.М., Львов Д.К., Забережный А.Д. Место вирусов в биосфере. *Вопросы вирусологии*. 2012; 57(S): 21–32.
- Жданов В.М., Львов Д.К. *Экология возбудителей инфекций*. М.: Медицина; 1984.
- Львов Д.К., Борисевич С.В., Альховский С.В., Бурцева Е.И. Актуальные подходы к анализу вирусных геномов в интересах биобезопасности. *Инфекционные болезни. Новости. Лечение. Обучение*. 2019; 8(2): 96–101. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-12012>
- Слома И.О. *Общая вакцинология*. Минск; 2022.
- Щелкунов С.Н., Маренникова С.С., Блинов В.М., Ресенчук С.М. Полная кодирующая последовательность генома вируса оспы. *Доклады Академии Наук СССР*. 1993; 328: 629–32.
- Henderson D.A. Smallpox eradication – the final battle. *J. Clin. Pathol.* 1975; 28(11): 843–9. <https://doi.org/10.1136/JCP.28.11.843>
- Fenner F., Henderson D.A., Arita I., Jezek Z., Ladnyi I.D. *Smallpox and its eradication*. Geneva: WHO; 1988.
- Львов Д.К., Зверев В.В., Гинцбург А.Л., Пальцев А.М. Натальная оспа – дремлющий вулкан. *Вопросы вирусологии*. 2008; 53(4): 4–8.
- Щелкунов С.Н. Возможен ли возврат оспы? *Молекулярная медицина*. 2011; (4): 36–41.
- 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>
- 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>
- 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.

32. Huhn G.D., Bauer A.M., Yorita K., Graham M.B., Sejvar J., Likos A., et al. Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41(12): 1742–51. <https://doi.org/10.1086/498115>
33. Chastel C. Human monkeypox. *Pathol. Biol. (Paris)*. 2009; 57(2): 175–83. <https://doi.org/10.1016/J.PATBIO.2008.02.006>
34. Rimoin A.W., Mulembakani P.M., Johnston S.C., Lloyd Smith J.O., Kivalu 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.* 2010; 107(37): 16262–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005769107>
35. 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>
36. 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; 30: 115–22.
37. 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>
38. 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>
39. CDC Update: Multistate Outbreak of Monkeypox – Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin. *MMWR*. 2003; 52(27): 642–6.
40. Борисевич С.В., Маренникова С.С., Стомба 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>
41. WHO. Report 1. Multi-Country Outbreak of Monkeypox; 2022.
42. De Clercq E. Cidofovir in the treatment of poxvirus infections. *Antiviral. Res.* 2002; 55(1): 1–13. [https://doi.org/10.1016/s0166-3542\(02\)00008-6](https://doi.org/10.1016/s0166-3542(02)00008-6)
43. Quenelle D.C., Collins D.J., Wan W.B., Beadle J.R., Hostetler K.Y., Kern E.R. Oral treatment of cowpox and vaccinia virus infections in mice with either lipid esters of Cidofovir. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48(2): 404–12. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.2.404-412.2004>
44. Smith S.K., Olson V.A., Karem K.L., Jordan R., Hruby D.E., Damon I.K. In vitro efficacy of ST246 against smallpox and monkeypox. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53(3): 1007–12. <https://doi.org/10.1128/AAC.01044-08>
45. Kennedy J.S., Greenberg R.N. IMVAMUNE: Modified Vaccinia Ankara Strain as an Attenuated Smallpox Vaccine. *Expert Rev. Vaccines*. 2009; 8(1): 13–24. <https://doi.org/10.1586/14760584.8.1.13>
46. Hatch G.J., Graham V.A., Bewley K.R., Tree J.A., Dennis M., Taylor I., et al. Assessment of the protective effect of imvamune and Acam2000 vaccines against aerosolized monkeypox virus in cynomolgus macaques. *J. Virol.* 2013; 87(14): 7805–15. <https://doi.org/10.1128/JVI.03481-12>
47. Vollmar J., Arndt N., Eckl K.M., Thomsen T., Petzold B., Mateo L., et al. Safety and Immunogenicity of IMVAMUNE, a promising candidate as a third generation smallpox vaccine. *Vaccine*. 2006; 24(12): 2065–70. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.11.022>
48. Hammarlund E., Lewis M.W., Hansen S.G., Strelow L.I., Nelson J.A., Sexton G.J., et al. Duration of antiviral immunity after smallpox vaccination. *Nat. Med.* 2003; 9(9): 1131–7. <https://doi.org/10.1038/NM917>
49. Методические указания МУ 3.3.1 2044-06. Проведение вакцинопрофилактики натуральной оспы. М.; 2006.
50. Елаков А.Л. Антирабические вакцины, применяемые в Российской Федерации, и перспективы их совершенствования. *Вопросы вирусологии*. 2022; 67(2): 107–14. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-102>
51. Зайкова О.Н., Гребенникова Т.В., Лосич М.А., Елаков А.Л., Гулюкин А.М., Метлин А.Е. Сравнительная молекулярно-генетическая характеристика изолятов вируса бешенства (Rabies Lyssavirus, Lyssavirus, Rhabdoviridae), циркулировавших на территории Российской Федерации в период с 1985 по 2016 год. *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(1): 41–8. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-41-48>
52. Зверев В.В., Юминова Н.В. Вакцинопрофилактика вирусных инфекций от Э. Дженнера до настоящего времени. *Вопросы вирусологии*. 2012; (S1): 33–42.
53. Медуницын Н.В. *Вакцинология*. М.; 2010.
54. Костинов М.П. *Вакцинация взрослых – от стратегии к тактике*. М.: Группа МДВ; 2020.
55. Борисевич С.В., Хромов Е.Н., Ковтун А.Л., ред. *Неэндемические и экзотические вирусные инфекции: этиология, диагностика и профилактика*. М.; 2014.
56. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., ред. *Санитарная охрана территории Российской Федерации в современных условиях*. Саратов: Буква; 2014.
57. Сертификация ликвидации полиомиелита: Материалы XV совещания Европейской региональной комиссии по сертификации. Копенгаген; 2002.
58. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatullin A.I., Shcheblyakov D.V., Dzharullaeva A.S., et al. Safety and immunogenicity of an Ad26 and Ad5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: Two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020; 396(10255): 887–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3)
59. Каган Н.В. Экспериментальные материалы к иммунизации мышей против весенне-летнего (клещевого) энцефалита препаратами живого и убитого вируса. *Архив биологических наук*. 1939; 56(2): 97–111.
60. Пеньевская М.А. Специфическая профилактика клещевого энцефалита. В кн.: Злобин В.И., ред. *Клещевой энцефалит в XXI веке*. М.: Наука; 2021: 422–53.
61. Чумаков М.П., Львов Д.К., Сарманова Е.С., Найдич К.М., Чумак Н.Ф. Сравнительное изучение эпидемиологической эффективности прививок мозговой и культуральной вакцины против клещевого энцефалита. *Вопросы вирусологии*. 1963; 8(3): 307–15.
62. Левкович Е.Н., Засухина Г.Д. Тканевые культуральные вакцины против клещевого энцефалита. *Вестник Академии медицинских наук СССР*. 1960; (1): 53–7.
63. Львов Д.К. *Иммунопрофилактика клещевого энцефалита*. М.; 1965.
64. Воробьева М.С., Щербинина М.С. Современный концентрированные антигенные культуральные вакцины для иммунопрофилактики клещевого энцефалита. В кн.: Злобин В.И., ред. *Клещевой энцефалит в XXI веке*. М.: Наука; 2021: 409–21.
65. Карганова Г.Г. Генетическая вариабельность вируса клещевого энцефалита: фундаментальные и прикладные аспекты. В кн.: Львов Д.К., Урываев Л.В., ред. *Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально-значимых инфекций*. М.; 2011: 190–9.
66. Ehrlich P. Chemotherapeutic studies on trypanosomes Ehrlich 1907. *J. Roy. Inst. Pub. Heal.* 1907; (15): 449–56.
67. De Chasse B., Meyniel-Schicklin L., Aublin-Gex A., André P., Lotteau V. New horizons for antiviral drug discovery from virus-host protein interaction networks. *Curr. Opin. Virol.* 2012; 2(5): 606–13. <https://doi.org/10.1016/J.COVIRO.2012.09.001>
68. Kumar N., Sharma S., Kumar R., Tripathi B.N., Barua S., Ly H., et al. Host-directed antiviral therapy. *Clin. Microbiol. Rev.* 2020; 33(3): e00168-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00168-19>
69. Zhirnov O.P., Klenk H.D., Wright P.F. Aprotinin and similar protease inhibitors as drugs against influenza. *Antiviral. Res.* 2011; 92(1): 27–36. <https://doi.org/10.1016/J.ANTIVIRAL.2011.07.014>
70. Tampere M., Pettke A., Salata C., Wallner O., Koolmeister T., Cazaes-Körner A., et al. Novel broad-spectrum antiviral inhibitors targeting host factors essential for replication of pathogenic RNA viruses. *Viruses*. 2020; 12(12): 1423. <https://doi.org/10.3390/V12121423>
71. Zhirnov O.P. Molecular targets in the chemotherapy of coronavirus infection. *Biochemistry. (Mosc.)*. 2020; 85(5): 523–30. <https://doi.org/10.1134/S0006297920050016>
72. Roche M., Salimi H., Duncan R., Wilkinson B.L., Chikere K., Moore M.S., et al. A common mechanism of clinical HIV-1 resistance to the CCR5 antagonist maraviroc despite divergent resistance levels and lack of common Gp120 resistance mutations. *Retrovirology*. 2013; 10: 43. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-10-43>

73. Lieberman-Blum S.S., Fung H.B., Bandres J.C. Maraviroc: A CCR5-receptor antagonist for the treatment of HIV-1 infection. *Clin. Ther.* 2008; 30(7): 1228–50. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(08\)80048-3](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(08)80048-3)
74. Ma C., Li F., Musharrafieh R.G., Wang J. Discovery of cyclosporine A and its analogs as broad-spectrum anti-influenza drugs with a high in vitro genetic barrier of drug resistance. *Antiviral Res.* 2016; 133: 62–72. <https://doi.org/10.1016/J.ANTIVIRAL.2016.07.019>
75. Shimizu Y., Shirasago Y., Kondoh M., Suzuki T., Wakita T., Hanada K., et al. Monoclonal antibodies against occludin completely prevented hepatitis C virus infection in a mouse model. *J. Virol.* 2018; 92(8): e02258-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.02258-17>
76. Yamashita M., Iida M., Tada M., Shirasago Y., Fukasawa M., Nagase S., et al. Discovery of anti-claudin-1 antibodies as candidate prevented hepatitis C virus infection. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2015; 353(1): 112–8. <https://doi.org/10.1124/JPET.114.217653>
77. Dwek R.A., Bell J.I., Feldmann M., Zitzmann N. Host-targeting oral antiviral drugs to prevent pandemics. *Lancet.* 2022; 399(10333): 1381–2. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00454-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00454-8)
78. Zheng Y., Li S., Song K., Ye J., Li W., Zhong Y., et al. A broad antiviral strategy: Inhibitors of human DHODH pave the way for host-targeting antivirals against emerging and re-emerging viruses. *Viruses.* 2022; 14(5): 928. <https://doi.org/10.3390/V14050928>
79. Bojkova D., Bechtel M., McLaughlin K.M., McGreig J.E., Klann K., Bellinghausen C., et al. Aprotinin inhibits SARS-CoV-2 replication. *Cells.* 2020; 9(11): 2377. <https://doi.org/10.3390/CELLS9112377>
80. Жирнов О.П., Бокова Н.О., Исаева Е.И., Воробьева И.В., Малышев Н.А. Патогенетическое лечение гриппа с помощью аэрозольной формы апротинина, ингибитора протеаз. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2015; (4): 59–64.
81. Redondo-Calvo F.J., Padín J.F., Muñoz-Rodríguez J.R., Serrano-Oviedo L., López-Juárez P., Porras Leal M.L., et al. Aprotinin treatment against SARS-CoV-2: A randomized phase III study to evaluate the safety and efficacy of a pan-protease inhibitor for moderate COVID-19. *Eur. J. Clin. Invest.* 2022; 52(6): e13776. <https://doi.org/10.1111/EJC.13776>
82. Шахильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. *Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика)*. М.; 2003.
83. Михайлов М.И. Аспекты изучения гепатита В на современном этапе. В кн.: Львов Д.К., Урываев Л.В., ред. *Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально-значимых инфекций*. М.; 2011: 77–87.
84. Исаева О.В., Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Дельта-подобные вирусы (Kolmioviridae: Deltavirus) животных и происхождение вируса гепатита D (Hepatitis D Virus) человека. *Вопросы вирусологии.* 2021; 66(5): 340–5. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-78>
85. Wei N.C., Chong J.O. Hepatitis B virus mutants: an overview. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 17(Suppl. 4): S497–9. <https://doi.org/10.1046/J.1440-1746.17.S4.17.X>
86. Mason W.S., Gerlich W.H., Taylor J.M., Kann M., Mizokami T., Loeb D., et al. Family Hepadnaviridae. 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 Academic Press; 2011: 445–55.
87. Дерябин П.Г., Шахильдян И.В. Гепатит С: Фундаментальные и прикладные проблемы. В кн.: Львов Д.К., Урываев Л.В., ред. *Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально-значимых инфекций*. М.; 2011: 88–98.
88. Соколова Т.М. Вирус гепатита С (Flaviviridae: Hepacivirus: Hepacivirus C): Регуляция сигнальных реакций врожденного иммунитета. *Вопросы вирусологии.* 2021; 65(6): 307–16. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-6-1>
89. Alter M.J. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13(17): 2436–41. <https://doi.org/10.3748/WJG.V13.I17.2436>
90. Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus – 15 years on. *J. Gen. Virol.* 2004; 85(Pt. 11): 3173–88. <https://doi.org/10.1099/VIR.0.80401-0>
91. Львов Д.К. Вирусный гепатит С – «ласковый убийца». *Российский гастроэнтерологический журнал.* 1995; (1): 4–6.
92. Lvov D.K., Samokhvalov E.I., Tsuda F., Selivanov N.A., Okamoto H., Stakhanova V.M., et al. Prevalence of hepatitis C virus and distribution of its genotypes in Northern Eurasia. *Arch. Virol.* 1996; 141(9): 1613–22. <https://doi.org/10.1007/bf01718286>
93. Урываев Л.В., Бобкова М.Р., Лаповок И.А. ВИЧ-Инфекция – вызов человечеству. Есть ли шансы победить заболевание. *Вопросы вирусологии.* 2012; (S1): 104–26.
94. Бобкова М.Р. *Латентность ВИЧ*. М.: Человек; 2021.
95. Ожмегова Е.Н., Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ: Прежние и современные тенденции. *Вопросы вирусологии.* 2022; 67(3): 193–205. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-113>
96. Алипер Т.И., Забережный А.Д., Гребенникова Т.В. Африканская чума свиней в Российской Федерации. *Вопросы вирусологии.* 2012; (S1): 127–36.
97. Власова Н.Н., Верховский О.А., Алипер Т.И., Капустина О.В., Алексеев К.П., Южаков А.Г. и др. Проблемы специфической профилактики Африканской чумы свиней. *Вопросы вирусологии.* 2022; 67(3): 206–16. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-117>
98. Глотов А.Г., Глотова Т.И., Нефедченко А.В., Котенева С.В. Генетический полиморфизм и распространение пестивирусов (Flaviviridae: Pestivirus) крупного рогатого скота в мире и в Российской Федерации. *Вопросы вирусологии.* 2022; 67(1): 18–26. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-96>
99. Галегов Г.А., Андропова В.Л., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Специфическая лекарственная терапия распространённых и социально значимых вирусных инфекций человека. *Вопросы вирусологии.* 2012; 57(S1): 180–98.
100. Gambaryan A.S., Tuzikov A.B., Piskarev V.E., Yamnikova S.S., Lvov D.K., Robertson J.S., et al. Specification of receptor-binding phenotypes of influenza virus isolates from different hosts using synthetic sialylglycopolymers: non-egg-adapted human H1 and H3 influenza A and influenza B viruses share a common high binding affinity for 6'-sialyl (N-acetyl)lactosamine. *Virology.* 1997; 232(2): 345–50. <https://doi.org/10.1006/viro.1997.8572>
101. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Бовин Н.В., Малышев Н.А., Чукалин А.Г., Колобухина Л.В. и др. Корреляция между рецепторной специфичностью штаммов пандемического вируса гриппа A(H1N1)PdM09, изолированных в 2009–2011 Гг., структурой рецепторсвязывающего сайта и вероятностью развития летальной первичной вирусной пневмонии. *Вопросы вирусологии.* 2012; 57(1): 14–20.
102. Каверин Н.В., Руднева И.А., Тимофеева Т.А., Игнатьева А.В. Антигенная структура гемагглютинаина вируса гриппа А. *Вопросы вирусологии.* 2012; 57(S1) 148–58.
103. Ершов Ф.И. Современный арсенал противовирусных препаратов. *Вопросы вирусологии.* 2012; (S1): 169–79.
104. Яцышина С.Б., Мамошина М.В., Шипулина О.Ю., Подколзин А.Т., Акимкин В.Г. Анализ циркуляции коронавирусов человека. *Вопросы вирусологии.* 2020; 65(5): 267–76. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-5-3>
105. Львов Д.К. Популяционные взаимодействия в биологической системе: вирус гриппа А – дикие и домашние птицы – люди; причины и последствия проникновения на территорию России высоковирулентного вируса гриппа А/H5N1. *Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии.* 2006; 83(3): 96–100.
106. WHO. Avian Influenza Weekly Update N852. Human Infection with Influenza A/H5 Virus; 2022.
107. WHO. Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness; 2017.
108. Suarez D.L. Influenza A virus. In: *Avian Influenza*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd.; 2009: 1–22.
109. Matrosovich M.N., Gambaryan A.S., Teneberg S., Piskarev V.E., Yamnikova S.S., Lvov D.K., et al. Avian influenza A viruses differ from human viruses by recognition of sialyloligosaccharides and gangliosides and by a higher conservation of the HA receptor-binding site. *Virology.* 1997; 233(1): 224–34. <https://doi.org/10.1006/viro.1997.8580>
110. Львов Д.К., Яшкулов К.Б., Прилипов А.Г., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю., Шляпникова О.В. и др. Обнаружение аминокислотных замен аспарагиновой кислоты на глицин и аспарагин в рецепторсвязывающем сайте гемагглютинаина в вариантах в вариантах пандемического вируса гриппа А/H1N1sw от больных с летальным исходом и со среднетяжелой формой заболевания. *Вопросы вирусологии.* 2010; 55(3): 15–8.
111. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю., Прилипов А.Г., Колобухина Л.В., Малышев Н.А. и др. Распространение нового пандемического вируса гриппа А(H1N1)v в России. *Вопросы вирусологии.* 2010; 55(3): 4–9.

112. Kilander A., Rykkvin R., Dudman S.G., Hungnes O. Observed association between the HA1 mutation D222G in the 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus and severe clinical outcome, Norway 2009-2010. *Euro Surveill* 2010; 15(9): 19498. <https://doi.org/10.2807/ese.15.09.19498-en>
113. Mak G.C., Au K.W., Tai L.S., Chuang K.C., Cheng K.C., Shiu T.C., et al. Association of D222G substitution in haemagglutinin of 2009 pandemic influenza A (H1N1) with severe disease. *Eur. Surveill.* 2010; 15(14): 19534.
114. Puzelli S., Facchini M., Spagnolo D., De Marco M.A., Calzoletti L., Zanetti A., et al. Transmission of hemagglutinin D222G mutant strain of pandemic (H1N1) 2009 virus. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16(5): 863–5. <https://doi.org/10.3201/eid1605.091815>.
115. 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>
116. 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>
117. Hayden F.G., Sugaya N., Hirotsu N., Lee N., de Jong M.D., Hurt A.C., et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379(10): 913–23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716197>
118. Гараев Т.М., Одноров А.И., Кириллова Е.С., Бурцева Е.И., Финногенова М.П., Мукашева Е.А. и др. Производные адамантана, способные ингибировать репродукцию резистентного к римантадину штамма вируса гриппа А(H1N1)Pdm09 (Influenza A Virus, Alphainfluenzavirus, Orthomyxoviridae). *Вопросы вирусологии.* 2020; 65(1): 16–20. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-16-20>
119. Richman D.D. Antiretroviral drug resistance: mechanisms, pathogenesis, clinical significance. *Antiviral Chemother.* 1996; 4: 383–95.
120. Львов Д.К., Альховский С.В. Истоки пандемии COVID-19: Экология и генетика коронавирусов (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (подрод Sarbecovirus), MERS-CoV (подрод Merbecovirus). *Вопросы вирусологии.* 2020; 65(2): 62–70.
121. 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/https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15>
122. Drosten C., Gunther S., Preiser W., van der Werf S., Brodt H.R., Becker S., et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(20): 1967–76. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030747>
123. Haagmans B.L., Al Dhahiry S.H.S., Reusken C.B.E.M., Raj V.S., Galiano M., Myers R., et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation. *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14(2): 140–5. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70690-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70690-X)
124. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(8): 727–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
125. Леншин С.В., Ромашин А.В., Вышемирский О.И., Львов Д.К., Альховский С.В. Летучие мыши субтропической зоны Краснодарского края России как возможный резервуар зоонозных вирусных инфекций. *Вопросы вирусологии.* 2021; 66(2): 112–22. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-41>
126. Fan Y., Zhao K., Shi Z.L., Zhou P. Bat coronaviruses in China. *Viruses.* 2019; 11(3): 210. <https://doi.org/10.3390/v11030210>.
127. 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>
128. Zhou H., Ji J., Chen X., Bi Y., Li J., Wang Q., et al. Identification of novel bat coronaviruses sheds light on the evolutionary origins of SARS-CoV-2 and related viruses. *Cell.* 2021; 184(17): 4380–91. e14. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2021.06.008>
129. Zhou H., Chen X., Hu T., Li J., Song H., Liu Y., et al. A novel bat coronavirus closely related to SARS-CoV-2 contains natural insertions at the S1/S2 cleavage site of the spike protein. *Curr. Biol.* 2020; 30(11): 2196–203.e3. <https://doi.org/10.1016/J.CUB.2020.05.023>
130. Temmam S., Pasteur I., Vongphayloth K., Salazar E.B., Munier S., Bonomi M. Coronaviruses with a SARS-CoV-2-like receptor-binding domain allowing ACE2-mediated entry into human cells isolated from bats of Indochinese peninsula. 2021. Preprint. <https://doi.org/10.21203/RS.3.RS-871965/V1>
131. Alkhovsky S., Lenshin S., Romashin A., Vishnevskaya T., Vyshemirsky O., Bulycheva Y., et al. SARS-like coronaviruses in Horseshoe bats (Rhinolophus Spp.) in Russia, 2020. *Viruses.* 2022; 14(1): 113. <https://doi.org/10.3390/V14010113>
132. de Groot R.J., Baker S.C., Baric R., Enjuanes L., Gorbalenya A.E., Holmes K.V., et al. Family coronaviridae. In: King A.M., Adams M.J., Carstens E.B., Lefkowitz E.J., eds. *Virus Taxonomy. Classification and Nomenclature of Viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* Elsevier: London; 2012: 806–28.
133. Li W., Moore M.J., Vasllieva N., Sui J., Wong S.K., Berne M.A., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003; 426(6965): 450–4. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
134. Ren W., Qu X., Li W., Han Z., Yu M., Zhou P., et al. Difference in receptor usage between Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) coronavirus and SARS-like coronavirus of bat origin. *J. Virol.* 2008; 82(4): 1899–907. <https://doi.org/10.1128/jvi.01085-07>
135. Ge X.Y., Li J.L., Yang X.L., Chmura A.A., Zhu G., Epstein J.H., Mazet J.K., et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature.* 2013; 503(7477): 535–8. <https://doi.org/10.1038/nature12711>
136. Hu B., Zeng L.P., Yang X.L., 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>
137. Lau S.K.P., Feng Y., Chen H., Luk H.K.H., Yang W.H., Li K.S.M., et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus ORF8 protein is acquired from SARS-Related coronavirus from greater horseshoe bats through recombination. *J. Virol.* 2015; 89(20): 15332–47. <https://doi.org/10.1128/jvi.01048-15>
138. Ge X.Y., Wang N., Zhang W., Hu B., Li B., Zhang Y.Z., et al. Coexistence of multiple coronaviruses in several bat colonies in an abandoned mineshaft. *Virol. Sin.* 2016; 31(1): 31–40. <https://doi.org/10.1007/s12250-016-3713-9>
139. Zhirnov O.P., Poyarkov S.V., Vorob'eva I.V., Safonova O.A., Malyshev N.A., Klenk H.D. Segment NS of influenza A virus contains an additional gene NSP in positive-sense orientation. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2007; 414(1): 127–33. <https://doi.org/10.1134/S1607672907030106>
140. Zhirnov O.P., Vorobjeva I.V., Saphonova O.A., Poyarkov S.V., Ovcharenko A.V., Anhlan D., et al. Structural and evolutionary characteristics of HA, NA, NS and M genes of clinical influenza A/H3N2 viruses passaged in human and canine cells. *J. Clin. Virol.* 2009; 45(4): 322–33. <https://doi.org/10.1016/J.JCV.2009.05.030>
141. Zhirnov O.P., Poyarkov S.V. Novel negative sense genes in the RNA genome of coronaviruses. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2021; 496(1): 27–31. <https://doi.org/10.1134/S1607672921010130>
142. Zhirnov O. Ambisense polarity of genome RNA of orthomyxoviruses and coronaviruses. *World J. Virol.* 2021; 10(5): 256–63. <https://doi.org/10.5501/WJ.V10.I5.256>
143. Zhirnov O.P., Akulich K.A., Lipatova A.V., Usachev E.V. Negative-sense virion RNA of segment 8 (NS) of influenza a virus is able to translate in vitro a new viral protein. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2017; 473(1): 122–7. <https://doi.org/10.1134/S1607672917020090>
144. Kearse M.G., Wilusz J.E. Non-AUG translation: A new start for protein synthesis in eukaryotes. *Genes Dev.* 2017; 31(17): 1717–31. <https://doi.org/10.1101/GAD.305250.117>
145. Acevedo J.M., Hoermann B., Schlimbach T., Teleman A.A. Changes in global translation elongation or initiation rates shape the proteome via the Kozak sequence. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 4018. <https://doi.org/10.1038/S41598-018-22330-9>
146. Kolekar P., Pataskar A., Kulkarni-Kale U., Pal J., Kulkarni A. IRESPred: web server for prediction of cellular and viral internal

- ribosome entry site (IRES). *Sci. Rep.* 2016; 6: 27436. <https://doi.org/10.1038/SREP27436>.
147. Zhirnov O.P. Unique bipolar gene architecture in the RNA genome of influenza A virus. *Biochem.* 2020; 85(3): 387–92. <https://doi.org/10.1134/S0006297920030141>
 148. Woo P.C.Y., Huang Y., Lau S.K.P., Yuen K.Y. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. *Viruses.* 2010; 2(8): 1805–20. <https://doi.org/10.3390/V2081803>
 149. Bartas M., Volná A., Beaudoin C.A., Poulsen E.T., Červeň J., Brázda V., et al. Unheeded SARS-CoV-2 proteins? A deep look into negative-sense RNA. *Brief. Bioinform.* 2022; 23(3): bbac045. <https://doi.org/10.1093/BIB/BBAC045>
 150. Zhong W., Reche P.A., Lai C.C., Reinhold B., Reinherz E.L. Genome-wide characterization of a viral cytotoxic T lymphocyte epitope repertoire. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(46): 45135–44. <https://doi.org/10.1074/JBC.M307417200>
 151. Hickman H.D., Mays J.W., Gibbs J., Kosik I., Magadán J.G., Takeda K., et al. Correction: influenza A virus negative strand RNA is translated for CD8 + T cell immunosurveillance. *J. Immunol.* 2018; 201(7): 2187. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.1801100>
 152. Zhirnov O.P., Konakova T.E., Anhlán D., Stephan L., Isaeva E.I. Cellular immune response in infected mice to NSP protein encoded by the negative strand Ns RNA of influenza A virus. *Microbiol. Indep. Res. J.* 2019; (6), 28–36.
 153. Nguyen M., Haenni A.L. Expression strategies of ambisense viruses. *Virus Res.* 2003; 93(2): 141–50. [https://doi.org/10.1016/S0168-1702\(03\)00094-7](https://doi.org/10.1016/S0168-1702(03)00094-7)
 154. Панов А.Г. Клиника весенне-летних энцефалитов. *Невропатология и психиатрия.* 1938; 7(6): 18–32.
 155. Левкович Е.Н., Шубладзе А.К., Чумаков М.П., Соловьев В.Д., Шеболдаева А.Д. Этиология весенне-летнего энцефалита. *Архив биологических наук.* 1938; 52(2): 162–82.
 156. Зильбер Л.А., Левкович Е.Н., Шубладзе А.К., Чумаков М.П., Соловьев В.Д., Шеболдаева А.Д. Этиология весенне-летнего энцефалита. *Архив биологических наук.* 1938; 52(1): 162–83.
 157. Зильбер Л.А. Весенний (весенне-летний) эндемический клещевой энцефалит. *Архив биологических наук.* 1939; 56(2): 9–37.
 158. Шубладзе А.К., Сердюкова Г.В. Клещ Ixodes Persulcatus, как переносчик таежного энцефалита. *Архив биологических наук.* 1939; 56(2): 121–31.
 159. Смородинцев А.А. Итоги трехлетней работы советской медицины по изучению весенне-летнего (таежного, клещевого, эпидемического) энцефалита. *Архив биологических наук.* 1939; 56(2): 38–58.
 160. Логинова Н.В., Дерябин П.Г., Вашкова В.В. Биологическая характеристика коллекционных штаммов вирусов группы японского энцефалита. *Вопросы вирусологии.* 2015; 61(1): 17–20.
 161. Lvov D.K., Shchelkanov M.Y., Alkhovsky S.V., Deryabin P.G. *Zoonotic Viruses of Northern Eurasia: Taxonomy and Ecology.* London: Elsevier Academic Press; 2015.
 162. Злобин В.И., ред. *Клещевой энцефалит в XXI веке.* М.: Наука; 2021.
 163. Чумаков М.П. К итогам экспедиции института неврологии по изучению Омской геморрагической лихорадки (ОГЛ). *Вестник АМН СССР.* 1948; (2): 19–26.
 164. Чумаков М.П., Беляева А.П., Гагарина А.В., Славина Н.С. Выделение и изучение штаммов возбудителя омской геморрагической лихорадки. В кн.: *Эндемические вирусные инфекции (геморрагические лихорадки). Труды института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. Том 7.* М.; 1965: 327–44.
 165. Бутенко А.М., Чумаков М.П., Башкирцев В.Н. Выделение и изучение астраханского штамма «Дроздов» вируса Крымской геморрагической лихорадки и материалы по серодиагностике этой инфекции. В кн.: *Материалы 15 научной сессии Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. Выпуск 3.* М.; 1968: 88–90.
 166. Чумаков М.П., Смирнова С.Е., Шалунова Н.В., Мартьянова Л.И., Флеер Т.П., Садыкова В.Д. и др. Выделение и изучение вируса из крови больного крымской геморрагической лихорадкой в Самаркандской области Узбекской ССР: Штамм Ходжа. В кн.: Чумаков М.П., ред. *Вирусные геморрагические лихорадки. Крымская геморрагическая лихорадка, Омская геморрагическая лихорадка, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов Академии медицинских наук СССР.* М.; 1971: 21–9.
 167. Simpson D.I., Knight E.M., Courtois G., Williams M.C., Weinbren M.P., Kibukamusoke J.W. Congo virus: a hitherto undescribed virus occurring in Africa. I. Human isolations – clinical notes. *East Afr. Med. J.* 1967; 44(2): 86–92.
 168. Колобухина Л.В., Львов Д.К. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка. В кн.: Львов Д.К., ред. *Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных.* М.: МИА; 2013: 772–9.
 169. Chumakov M.P. Report on the isolation from ixodes persulcatus ticks and from patients in Western Siberia of a virus differing from the agent of tick-borne encephalitis. *Acta Virol.* 1963; 7: 82–3.
 170. Chumakov M.P., Sarmanova E.S., Bychkova M.V., Bannova G.G., Pivanova G.P., Karpovich L.G., et al. Identification of Kemerovo tick-borne fever virus and its antigenic independence. *Fed. Proc. Transl. Suppl.* 1964; 23: 852–4.
 171. Gresikova M. Kemerovo virus infection. In: Beran G., ed. *Hanbook Series in Zoonoses, Section B, Viral.* Boca Raton: CRC Press; 1981.
 172. Libikova H., Rehacek J., Somogyiova J. Viruses related to the Kemerovo virus in ixodes ricinus ticks in Czechoslovakia. *Acta Virol.* 1965; 9: 76–82.
 173. Львов Д.К., Ильичев В.Д., ред. *Миграция птиц и перенос возбудителей инфекции.* М.: Наука; 1979.
 174. 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.
 175. Langmuir A.D. The epidemic intelligence service of the center for disease control. *Public Heal. Rep.* 1980; 95(5): 470–7.
 176. Lvov D.K. Ecological soundings of the former USSR territory for natural foci of arboviruses. *Sov. Med. Rev. Virol.* 1993; 5: 1–47.
 177. Львов С. Д. Арбовирусы в высоких широтах. В кн.: Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я. *Арбовирусы и арбовирусные инфекции.* М.: Медицина; 1989.
 178. Lvov S.D. Natural virus foci in high latitudes of Eurasia. *Sov. Med. Rev. E. Virol. Rev.* 1993; 5: 137–85.
 179. Львов С.Д., Громашевский В.Л., Канев Э.Ф., Богоявленский Г.В., Остроушко Т.С., Скворцова Т.М. и др. Циркуляция вирусос групп калифорнийского энцефалита и буньявируса (Bunyaviridae, Bunyavirus) на северо-востоке Русской равнины. *Вопросы вирусологии.* 1991; 36(1): 31–4.
 180. Львов С.Д., Громашевский В.Л., Аристова В.А., Морозова Т.Н., Скворцова Т.М., Гущина Е.А. и др. Выделение штаммов вируса Гета (семейство Togaviridae, род Alphavirus) в Северо-Восточной Азии. *Вопросы вирусологии.* 2000; 45(5): 14–8.
 181. Lvov D.K., Timofeeva A.A., Gromashevski V.L., Chervonsky V.I., Gromov A.I., Tsyarkin Y.M., et al. «Sakhalin» Virus – a new arbovirus isolated from ixodes (Ceratiodes) Putus Pick. – Camb. 1878 Collected on Tuleniy Island, Sea of Okhotsk. *Arch. Gesamte Virusforsch.* 1972; 38(2): 133–8.
 182. Lvov D.K., Timopheeva A.A., Gromashevski V.L., Gostinshchikova G.V., Veselovskaya O.V., Chervonski V.I., et al. «Zaliv Terpeniya» virus, a new Uukuniemi group arbovirus isolated from ixodes (Ceratiodes) putus Pick. – Camb. 1878 on Tyuleniy Island (Sakhalin Region) and Commodore Islands (Kamchatsk Region). *Arch. Gesamte Virusforsch.* 1973; 41(3): 165–9.
 183. Lvov D.K., Chervonski V.I., Gostinshchikova I.N., Zemit A.S., Gromashevski V.L., Tsyarkin Y.M., et al. Isolation of Tyuleniy virus from ticks ixodes (Ceratiodes) putus Pick.-Camb. 1878 Collected on Commodore Islands. *Arch. Gesamte Virusforsch.* 1972; 38(2): 139–42.
 184. Lvov D.K., Timopheeva A.A., Gromashevski V.L., Tsyarkin Y.M., Veselovskaya O.V., Gostinshchikova G.V., et al. «Okhotskiy» Virus, a new arbovirus of the Kemerovo group isolated from ixodes (Ceratiodes) putus Pick. – Camb. 1878 in the Far East. *Arch. Gesamte Virusforsch.* 1973; 41(3): 160–4.
 185. Lvov D.K., Karas F.R., Timofeev E.M., Tsyarkin Y.M., Vargina S.G., Veselovskaya O.V., et al. «Issyk-Kul» virus, a new arbovirus isolated from bats and argas (Carios) Vespertilionis (Latr., 1802) in the Kirghiz S.S.R. brief report. *Arch. Gesamte Virusforsch.* 1973; 42(2): 207–9.
 186. Lvov D.K., Sidorova G.A., Gromashevsky V.L., Kurbanov M., Skvoztsova L.M., Gofman Y.P., et al. Virus “Tamdy” – a new arbovirus, isolated in the Uzbek S.S.R. and Turkmen S.S.R. from Ticks Hyalomma Asiaticum Asiaticum Schulee et Schlottke, 1929 and Hyalomma Plumbeum Plumbeum Panzer, 1796. *Arch. Virol.* 1976; 51(1–2): 15–21.

187. Alkhovsky S.V., Lvov D.K., Shchetinin A.M., Deriabn P.G., Shchelkanov M.Y., Aristova V.A., et al. Complete genome coding sequences of Artashat, Burana, Caspiy, Chim, Geran, Tamdy, and Uzun-Agach Viruses (Bunyavirales: Nairoviridae: Orthonairovirus). *Genome Announc.* 2017; 5(40): e01098-17. <https://doi.org/10.1128/GENOMEA.01098-17>
188. Lvov D.K., Tsyarkin 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.
189. 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.
190. Львов Д.Н., Щелканов М.Ю., Джаркенов А.Ф., Галкина И.В., Колобухина Л.В., Аристова В.А. и др. Популяционные взаимодействия вируса Западного Нила (Flaviviridae, Flavivirus) с членистоногими переносчиками, позвоночными животными, людьми в среднем и нижнем поясах дельты Волги, 2001–2006 гг. *Вопросы вирусологии.* 2009; 54(2): 36–43.
191. Павловский Е.Н. *Природная очаговость трансмиссивных болезней в связи с ландшафтной эпидемиологией зооантропонозов.* М.–Ленинград: Наука; 1964.
192. Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я. *Арбовирусы и арбовирусные инфекции.* М.: Медицина; 1989.
193. Lipkin W.I., Firth C. Viral surveillance and discovery. *Curr. Opin. Virol.* 2013; 3(2): 199–204. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2013.03.010>
194. Lipkin W.I. The changing face of pathogen discovery and surveillance. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013; 11(2): 133–41. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2949>
195. Koonin E.V., Dolja V.V., Krupovic M. Origins and evolution of viruses of eukaryotes: the ultimate modularity. *Virology.* 2015; 479–480: 2–25. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.039>
196. Li C.X., Shi M., Tian J.H., Lin X.D., Kang Y.J., Chen L.J., et al. Unprecedented genomic diversity of RNA viruses in arthropods reveals the ancestry of negative-sense RNA viruses. *Elife.* 2015; 2015(4): e05378. <https://doi.org/10.7554/eLife.05378>
197. Shi M., Lin X.D., Tian J.H., Chen L.J., Chen X., Li C.X., et al. Redefining the Invertebrate RNA Virosphere. *Nature.* 2016; 540(7634): 539–43. <https://doi.org/10.1038/nature20167>
198. Львов Д.К. *Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных.* М.: МИА; 2013.
- sion. *J. Hyg. (Lond.)* 1902; 2(2): 101–19. <https://doi.org/10.1017/s0022172400001856>
11. Lvov D.K. Birth and development of virology – the history of emerging-reemerging viral infection investigation. *Voprosy virusologii.* 2012; 57(S1): 5–20. (in Russian)
12. Lvov D.K. The importance of newly emerging infections in biosafety. *Voprosy virusologii.* 2002; 47(5): 4–7. (in Russian)
13. Haeckel E. *Generelle Morphologie der Organismen. Allgemeine Grundzüge der organischen Formen-Wissenschaft, mechanisch begründet durch die von Charles Darwin reformirte Descendenz-Theorie.* Berlin; 1866.
14. Fisher R. *The Genetical Theory of Natural Selection.* Oxford: Clarendon Press; 1930.
15. Mettler L.E., Gregg T.G. *Population Genetics and Evolution.* Trenton: Prentice-Hall; 1969.
16. Williamson M. *The Analysis of Biological Populations.* London; 1972.
17. Lvov D.K., Gulyukin M.I., Zaberezhnyy A.D., Gulyukin A.M. Formation of population gene pools of zoonotic viruses, potentially threatening biosafety. *Voprosy virusologii.* 2020; 65(5): 243–58. (in Russian)
18. Lvov D.K. Influenza A virus – a sum of populations with a common protected gene pool. In *Sov. Med. Rev. Virol.* 1987; 2: 15–37.
19. Mahy B.W., Lvov D.K. *Concepts in Virology: From Ivanovsky to the Present.* Switzerland: Harwood Academic Publisher GmbH; 1993.
20. Zhdanov V.M., Lvov D.K., Zaberezhnyy A.D. The place of viruses in the biosphere. *Voprosy virusologii.* 2012; 57(S): 21–32. (in Russian)
21. Zhdanov V.M., Lvov D.K. *Ecology of Infectious Agents [Ekologiya vozбудiteley infektsiy].* Moscow: Meditsina; 1984. (in Russian)
22. Lvov D.K., Borisevich S.V., Al'khovskiy S.V., Burtseva E.I. Relevant approaches to analysis of viral genomes for biosafety. *Infektsionnye bolezni. Novosti. Lechenie. Obuchenie.* 2019; 8(2): 96–101. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-12012> (in Russian)
23. Stoma I.O. *General Vaccinology [Obshchaya vaktzinologiya].* Minsk; 2022. (in Russian)
24. Shchelkunov S.N., Marennikova S.S., Blinov V.M., Resenchuk S.M. The complete coding sequence of the smallpox virus genome. *Doklady Akademii Nauk SSSR.* 1993; 328: 629–32. (in Russian)
25. Henderson D.A. Smallpox eradication – the final battle. *J. Clin. Pathol.* 1975; 28(11): 843–9. <https://doi.org/10.1136/JCP.28.11.843>
26. Fenner F., Henderson D.A., Arita I., Jezek Z., Ladnyi I.D. *Smallpox and its eradication.* Geneva: WHO; 1988.
27. Lvov D.K., Zverev V.V., Gintsburg A.L., Pal'tsev A.M. Smallpox is a dormant volcano. *Voprosy virusologii.* 2008; 53(4): 4–8. (in Russian)
28. Shchelkunov S.N. Whether re-emergence of smallpox could be? *Molekulyarnaya meditsina.* 2011; (4): 36–41. (in Russian)
29. 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>
30. 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)
31. 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.
32. Huhn G.D., Bauer A.M., Yorita K., Graham M.B., Sejvar J., Likos A., et al. Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41(12): 1742–51. <https://doi.org/10.1086/498115>
33. Chastel C. Human monkeypox. *Pathol. Biol. (Paris).* 2009; 57(2): 175–83. <https://doi.org/10.1016/J.PATBIO.2008.02.006>
34. 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.* 2010; 107(37): 16262–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005769107>
35. 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>
36. 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; 30: 115–22.

REFERENCES

1. Mayer A. Über die Mosaikkrankheit des Tabaks. *Die Landwirtschaft. Versuchs-stationen.* 1886; 32: 451–67.
2. Ivanovskiy D.I. About two diseases of tobacco. Tobacco ash, mosaic disease. *Sel'skoe khozyaystvo i lesovodstvo.* 1892; CCXXX(2): 104–21. (in Russian)
3. Iwanowski D. Über die Mosaikkrankheit der Tabakspflanze. *St. Petersburg. Acad. Imp. Sci. Bull.* 1892; 35: 67–70.
4. Ivanovskiy D.I. Mosaic tobacco disease. *Trudy Varshavskogo Universiteta.* 1892; (6): 49–72. (in Russian)
5. Beijerinck M.W. Über ein contagium vivum fluidum als Ursache der Fleckenkrankheit der Tabaksblätter. *Verhandelingen der Koninklyke Akademie van Wetenschappen te Amsterdam.* 1898; 65(5): 1–22.
6. Beijerinck M.W. Bemerkung zu dem Afsatz von Herrn Iwanowsky über die Mosaikkrankheit der Tabakspflanze. *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene. Abteilung II.* 1899; (5): 310–1.
7. Zhirmov O.P., Georgiev G.P. D.I. Ivanovsky – a pioneer discoverer of viruses, as a new form of biological life. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2017; 72(1): 84–6. <https://doi.org/10.15690/vramn810> (in Russian)
8. Stanley W.M. Soviet studies on viruses. *Science.* 1944; 99(2564): 136–8. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.99.2564.136>
9. Loeffler F., Frosch P. Summarischer bericht über die ergebnisse der untersuchungen der Kommission zur Erforschung der Maul- und Klauenseuche. *Dtsch Medizinische Wochenschrift.* 1897; 23(39): 617. <https://doi.org/10.1055/S-0029-1205172>
10. Reed W. Recent researches concerning the etiology, propagation, and prevention of yellow fever, by the united states army commis-

37. 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>.
38. 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>
39. CDC Update: Multistate Outbreak of Monkeypox – Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin. *MMWR.* 2003; 52(27): 642–6.
40. Borisevich S.V., Marennikova S.S., Stovba L.F., Petrov A.A., Kratkov V.T., Mekhlai 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)
41. WHO. Report 1. Multi-Country Outbreak of Monkeypox; 2022.
42. De Clercq E. Cidofovir in the treatment of poxvirus infections. *Antiviral. Res.* 2002; 55(1): 1–13. [https://doi.org/10.1016/s0166-3542\(02\)00008-6](https://doi.org/10.1016/s0166-3542(02)00008-6)
43. Quenelle D.C., Collins D.J., Wan W.B., Beadle J.R., Hostetler K.Y., Kern E.R. Oral treatment of cowpox and vaccinia virus infections in mice with ether lipid esters of Cidofovir. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48(2): 404–12. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.2.404-412.2004>.
44. Smith S.K., Olson V.A., Karem K.L., Jordan R., Hruby D.E., Damon I.K. In vitro efficacy of ST246 against smallpox and monkeypox. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53(3): 1007–12. <https://doi.org/10.1128/AAC.01044-08>
45. Kennedy J.S., Greenberg R.N. IMVAMUNE: Modified Vaccinia Ankara Strain as an Attenuated Smallpox Vaccine. *Expert Rev. Vaccines.* 2009; 8(1): 13–24. <https://doi.org/10.1586/14760584.8.1.13>
46. Hatch G.J., Graham V.A., Bewley K.R., Tree J.A., Dennis M., Taylor I., et al. Assessment of the protective effect of imvamune and Acam2000 vaccines against aerosolized monkeypox virus in cynomolgus macaques. *J. Virol.* 2013; 87(14): 7805–15. <https://doi.org/10.1128/JVI.03481-12>
47. Vollmar J., Arndt N., Eckl K.M., Thomsen T., Petzold B., Mateo L., et al. Safety and Immunogenicity of IMVAMUNE, a promising candidate as a third generation smallpox vaccine. *Vaccine.* 2006; 24(12): 2065–70. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.11.022>
48. Hammarlund E., Lewis M.W., Hansen S.G., Strelow L.I., Nelson J.A., Sexton G.J., et al. Duration of antiviral immunity after smallpox vaccination. *Nat. Med.* 2003; 9(9): 1131–7. <https://doi.org/10.1038/NM917>
49. Methodological guidelines. MU 3.3.1 2044-06. Conducting vaccinoprophylaxis of smallpox. Moscow; 2006. (in Russian)
50. Elakov A.L. Anti-rabies vaccines applied in the Russian Federation and perspectives for their improvement. *Voprosy virusologii.* 2022; 67(2): 107–14. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-102> (in Russian)
51. Zaykova O.N., Grebennikova T.V., Losich M.A., Elakov A.L., Gulyukin A.M., Metlin A.E. Comparative molecular and genetic characterization of rabies viruses (rabies lyssavirus, lyssavirus, rhabdoviridae) circulated in the Russian Federation in 1985-2016. *Voprosy virusologii.* 2020; 65(1): 41–8. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-41-48> (in Russian)
52. Zverev V.V., Yuminova N.V. Vaccines. Prevention of viral infections from E. Jenner to date. *Voprosy virusologii.* 2012; (S1): 33–42. (in Russian)
53. Medunitsyn N.V. *Vaccinology [Vaksinologiya]*. Moscow; 2010. (in Russian)
54. Kostinov M.P. *Adult Vaccination – from Strategy to Tactics [Vaksinatziya vzroslykh – ot strategii k taktike]*. Moscow: Gruppa MDV; 2020. (in Russian)
55. Borisevich S.V., Khromov E.N., Kovtun A.L., eds. *Non-Endemic and Exotic Viral Infections: Etiology, Diagnosis and Prevention [Neendemicheskie i ekzoticheskie virusnye infektsii: etiologiya, diagnostika i profilaktika]*. Moscow; 2014. (in Russian)
56. Onishchenko G.G., Kuttyrev V.V., eds. *Sanitary Protection of the Territories of the Russian Federation in Modern Conditions [Sanitarnaya okhrana territoriy Rossiyskoy Federatsii v sovremennykh usloviyakh]*. Saratov: Bukva; 2014. (in Russian)
57. Certification of poliomyelitis eradication: Fifteenth meeting of the European Regional Certification Commission. Copenhagen; 2002.
58. Logunov D.Y., Dolzhikova I. V., Zubkova O.V., Tukhvatullin A.I., Shcheblyakov D.V., Dzharullaeva A.S., et al. Safety and immunogenicity of an RAd26 and RAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: Two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet.* 2020; 396(10255): 887–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3)
59. Kagan N.V. Experimental materials for the immunization of mice against spring-summer (tick-borne) encephalitis with live and killed virus preparations. *Arkhiv biologicheskikh nauk.* 1939; 56(2): 97–111. (in Russian)
60. Pen'evskaya M.A. Specific prevention of tick-borne encephalitis. In: Zlobin V.I., ed. *Tick-Borne Encephalitis in the XXI Century [Kleshchevoy entsefalit v XXI veke]*. Moscow: Nauka; 2021: 422–53. (in Russian)
61. Chumakov M.P., Lvov D.K., Sarmanova E.S., Naydich K.M., Chumakov N.F. Comparative study of the epidemiological effectiveness of brain and culture vaccine vaccinations against tick-borne encephalitis. *Voprosy virusologii.* 1963; 8(3): 307–15. (in Russian)
62. Levkovich E.N., Zasukhina G.D. Tissue culture vaccines against tick-borne encephalitis. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk SSSR.* 1960; (1): 53–7. (in Russian)
63. Lvov D.K. Immunoprophylaxis Of tick-borne encephalitis. Moscow; 1965. (in Russian)
64. Vorob'eva M.S., Shcherbinina M.S. Modern concentrated antigenic culture vaccines for immunoprophylaxis of tick-borne encephalitis In: Zlobin V.I., ed. *Tick-Borne Encephalitis in the XXI Century [Kleshchevoy entsefalit v XXI veke]*. Moscow: Nauka; 2021: 409–21. (in Russian)
65. Karganova G.G. Genetic variability of tick-borne encephalitis virus: fundamental and applied aspects. In: Lvov D.K., Uryvaev L.V., eds. *Studying the Evolution of Viruses within the Framework of Biosafety Problems and Socially Significant Infections [Izucheniye evolyutsii virusov v ramkakh problem biobezopasnosti i sotsial'no-znachimyykh infektsiy]*. Moscow; 2011: 190–9. (in Russian)
66. Ehrlich P. Chemotherapeutic studies on trypanosomes Ehrlich 1907. *J. Roy. Inst. Pub. Heal.* 1907; (15): 449–56.
67. De Chassez B., Meyniel-Schicklin L., Aublin-Gex A., André P., Lotteau V. New horizons for antiviral drug discovery from virus-host protein interaction networks. *Curr. Opin. Virol.* 2012; 2(5): 606–13. <https://doi.org/10.1016/J.COVIRO.2012.09.001>
68. Kumar N., Sharma S., Kumar R., Tripathi B.N., Barua S., Ly H., et al. Host-directed antiviral therapy. *Clin. Microbiol. Rev.* 2020; 33(3): e00168-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00168-19>.
69. Zhirnov O.P., Klenk H.D., Wright P.F. Aprotinin and similar protease inhibitors as drugs against influenza. *Antiviral. Res.* 2011; 92(1): 27–36. <https://doi.org/10.1016/J.ANTIVIRAL.2011.07.014>
70. Tampere M., Pettke A., Salata C., Wallner O., Koolmeister T., Cazarres-Körner A., et al. Novel broad-spectrum antiviral inhibitors targeting host factors essential for replication of pathogenic RNA viruses. *Viruses.* 2020; 12(12): 1423. <https://doi.org/10.3390/V12121423>
71. Zhirnov O.P. Molecular targets in the chemotherapy of coronavirus infection. *Biochemistry. (Mosc.)* 2020; 85(5): 523–30. <https://doi.org/10.1134/S0006297920050016>
72. Roche M., Salimi H., Duncan R., Wilkinson B.L., Chikere K., Moore M.S., et al. A common mechanism of clinical HIV-1 resistance to the CCR5 antagonist maraviroc despite divergent resistance levels and lack of common Gp120 resistance mutations. *Retrovirology.* 2013; 10: 43. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-10-43>
73. Lieberman-Blum S.S., Fung H.B., Bandres J.C. Maraviroc: A CCR5-receptor antagonist for the treatment of HIV-1 infection. *Clin. Ther.* 2008; 30(7): 1228–50. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(08\)80048-3](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(08)80048-3)
74. Ma C., Li F., Musharrafieh R.G., Wang J. Discovery of cyclosporine A and its analogs as broad-spectrum anti-influenza drugs with a high in vitro genetic barrier of drug resistance. *Antiviral. Res.* 2016; 133: 62–72. <https://doi.org/10.1016/J.ANTIVIRAL.2016.07.019>
75. Shimizu Y., Shirasago Y., Kondoh M., Suzuki T., Wakita T., Hanada K., et al. Monoclonal antibodies against occludin completely prevented hepatitis C virus infection in a mouse model. *J. Virol.* 2018; 92(8): e02258-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.02258-17>
76. Yamashita M., Iida M., Tada M., Shirasago Y., Fukasawa M., Nagase S., et al. Discovery of anti-claudin-1 antibodies as candidate therapeutics against hepatitis C virus. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2015; 353(1): 112–8. <https://doi.org/10.1124/JPET.114.217653>
77. Dwek R.A., Bell J.I., Feldmann M., Zitzmann N. Host-targeting oral antiviral drugs to prevent pandemics. *Lancet.* 2022; 399(10333): 1381–2. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00454-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00454-8)

78. Zheng Y., Li S., Song K., Ye J., Li W., Zhong Y., et al. A broad antiviral strategy: Inhibitors of human DHODH pave the way for host-targeting antivirals against emerging and re-emerging viruses. *Viruses*. 2022; 14(5): 928. <https://doi.org/10.3390/V14050928>
79. Bojkova D., Bechtel M., McLaughlin K.M., McGreig J.E., Klann K., Bellinghausen C., et al. Aprotinin inhibits SARS-CoV-2 replication. *Cells*. 2020; 9(11): 2377. <https://doi.org/10.3390/CELLS9112377>.
80. Zhirnov O.P., Bokova N.O., Isaeva E.I., Vorob'eva I.V., Malyshev N.A. Pathogenetic treatment of influenza patients with aerosolized form of aprotinin, a protease inhibitor. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*. 2015; (4): 59–64. (in Russian)
81. Redondo-Calvo F.J., Padín J.F., Muñoz-Rodríguez J.R., Serrano-Oviedo L., López-Juárez P., Porras Leal M.L., et al. Aprotinin treatment against SARS-CoV-2: A randomized phase III study to evaluate the safety and efficacy of a pan-protease inhibitor for moderate COVID-19. *Eur. J. Clin. Invest.* 2022; 52(6): e13776. <https://doi.org/10.1111/ECI.13776>
82. Shakhgil'dyan I.V., Mikhaylov M.I., Onishchenko G.G. *Parenteral Viral Hepatitis (Epidemiology, Diagnosis, Prevention) [Parenteral'nye virusnyye gepatity (epidemiologiya, diagnostika, profilaktika)]*. Moscow; 2003. (in Russian)
83. Mikhaylov M.I. Aspects of the study of hepatitis B at the present stage. In: Lvov D.K., Uryvaev L.V., eds. *Studying the Evolution of Viruses within the Framework of Biosafety Problems and Socially Significant Infections [Izucheniye evolyutsii virusov v ramkakh problem biobezopasnosti i sotsial'no-znachimyykh infektsiy]*. Moscow; 2011: 77–87. (in Russian)
84. Isaeva O.V., Kyuregyan K.K., Mikhaylov M.I. Animal delta-like viruses (Kolmioviridae: deltavirus) and the origin of the human hepatitis D virus (HDV). *Voprosy virusologii*. 2021; 66(5): 340–5. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-78> (in Russian)
85. Wei N.C., Chong J.O. Hepatitis B virus mutants: an overview. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 17(Suppl. 4): S497–9. <https://doi.org/10.1046/J.1440-1746.17.S4.17.X>
86. Mason W.S., Gerlich W.H., Taylor J.M., Kann M., Mizokami T., Loeb D., et al. Family Hepadnaviridae. 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 Academic Press; 2011: 445–55.
87. Deryabin P.G., Shakhgil'dyan I.V. Hepatitis C: fundamental and applied problems. In: Lvov D.K., Uryvaev L.V., eds. *Studying the Evolution of Viruses within the Framework of Biosafety Problems and Socially Significant Infections [Izucheniye evolyutsii virusov v ramkakh problem biobezopasnosti i sotsial'no-znachimyykh infektsiy]*. Moscow; 2011: 88–98. (in Russian)
88. Sokolova T.M. Hepatitis C virus (Flaviviridae: Hepacivirus: Hepacivirus C): regulation of signaling reactions of innate immunity. *Voprosy virusologii*. 2021; 65(6): 307–16. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-6-1> (in Russian)
89. Alter M.J. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13(17): 2436–41. <https://doi.org/10.3748/WJG.V13.I17.2436>
90. Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus – 15 years on. *J. Gen. Virol.* 2004; 85(Pt. 11): 3173–88. <https://doi.org/10.1099/VIR.0.80401-0>
91. Lvov D.K. Viral hepatitis C is a «gentle killer». *Rossiyskiy gastroenterologicheskyy zhurnal*. 1995; (1): 4–6. (in Russian)
92. Lvov D.K., Samokhvalov E.I., Tsuda F., Selivanov N.A., Okamoto H., Stakhanova V.M., et al. Prevalence of hepatitis C virus and distribution of its genotypes in Northern Eurasia. *Arch. Virol.* 1996; 141(9): 1613–22. <https://doi.org/10.1007/bf01718286>
93. Uryvaev L.V., Bobkova M.R., Lapovok I.A. VICH-Infektsiya – vyzov chelovechestvu. Est' li shansy pobedit' zaboolevanie. *Voprosy virusologii*. 2012; (S1): 104–26. (in Russian)
94. Bobkova M.R. *HIV Latency [Latentnost' VICH]*. Moscow: Chelovek; 2021. (in Russian)
95. Ozhmegova E.N., Bobkova M.R. HIV drug resistance: past and current trends. *Voprosy virusologii*. 2022; 67(3): 193–205. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-113> (in Russian)
96. Aliper T.I., Zaberezhnyy A.D., Grebennikova T.V. African swine fever in Russian Federation. *Voprosy virusologii*. 2012; (S1): 127–36. (in Russian)
97. Vlasova N.N., Verkhovskiy O.A., Aliper T.I., Kapustina O.V., Alekseev K.P., Yuzhakov A.G., et al. Problems of specific prevention of African swine fever. *Voprosy virusologii*. 2022; 67(3): 206–16. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-117> (in Russian)
98. Glotov A.G., Glotova T.I., Nefedchenko A.V., Koteneva S.V. Genetic diversity and distribution of bovine pestiviruses (Flaviviridae: Pestivirus) in the world and in the Russian Federation. *Voprosy virusologii*. 2022; 67(1): 18–26. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-96> (in Russian)
99. Galegov G.A., Andronova V.L., Kolobukhina L.V., Lvov D.K. Specific and effective drug therapy for widely distributed viral infections of humans. *Voprosy virusologii*. 2012; 57(S1): 180–98. (in Russian)
100. Gambaryan A.S., Tuzikov A.B., Piskarev V.E., Yamnikova S.S., Lvov D.K., Robertson J.S., et al. Specification of receptor-binding phenotypes of influenza virus isolates from different hosts using synthetic sialylglycopolymers: non-egg-adapted human H1 and H3 influenza A and influenza B viruses share a common high binding affinity for 6'-sialyl (N-acetyl)lactosamine. *Virology*. 1997; 232(2): 345–50. <https://doi.org/10.1006/viro.1997.8572>
101. Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Bovin N.V., Malyshev N.A., Chuchalin A.G., Kolobukhina L.V., et al. Correlation between the receptor specificity of pandemic influenza A (H1N1)pdm09 virus strains isolated in 2009–2011 and the structure of the receptor-binding site and the probability of fatal primary viral pneumonia. *Voprosy virusologii*. 2012; 57(1): 14–20. (in Russian)
102. Kaverin N.V., Rudneva I.A., Timofeeva T.A., Ignat'eva A.V. Antigenic structure of influenza A virus hemagglutinin. *Voprosy virusologii*. 2012; 57(S1): 148–58. (in Russian)
103. Ershov F.I. Modern classes of antiviral drugs. *Voprosy virusologii*. 2012; (S1): 169–79. (in Russian)
104. Yatsyshina S.B., Mamoshina M.V., Shipulina O.Yu., Podkolzin A.T., Akimkin V.G. Analysis of human coronaviruses circulation. *Voprosy virusologii*. 2020; 65(5): 267–76. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-5-3>(in Russian)
105. Lvov D.K. Population interactions in biological system: influenza virus A – wild and domestic animals – human; reasons and consequences of introduction high pathogenic influenza virus A/H5N1 on Russian territory. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii i immunobiologii*. 2006; 83(3): 96–100. (in Russian)
106. WHO. Avian Influenza Weekly Update N852. Human Infection with Influenza A/H5 Virus; 2022.
107. WHO. Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness; 2017.
108. Suarez D.L. Influenza A virus. In: *Avian Influenza*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd.; 2009: 1–22.
109. Matrosovich M.N., Gambaryan A.S., Teneberg S., Piskarev V.E., Yamnikova S.S., Lvov D.K., et al. Avian influenza A viruses differ from human viruses by recognition of sialyloligosaccharides and gangliosides and by a higher conservation of the HA receptor-binding site. *Virology*. 1997; 233(1): 224–34. <https://doi.org/10.1006/viro.1997.8580>
110. Lvov D.K., Yashkulov K.B., Prilipov A.G., Burtseva E.I., Shchelkanov M.Yu., Shlyapnikova O.V., et al. Detection of amino acid substitutions of asparaginic acid for glycine and asparagine at the receptor-binding site of hemagglutinin in the variants of pandemic influenza A/H1N1 virus from patients with fatal outcome and moderate form of the disease. *Voprosy virusologii*. 2010; 55(3): 15–8. (in Russian)
111. Lvov D.K., Burtseva E.I., Shchelkanov M.Yu., Prilipov A.G., Kolobukhina L.V., Malyshev N.A., et al. Spread of new pandemic influenza A(H1N1)V virus in Russia. *Voprosy virusologii*. 2010; 55(3): 4–9. (in Russian)
112. Kilander A., Rykkvin R., Dudman S.G., Hungnes O. Observed association between the HA1 mutation D222G in the 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus and severe clinical outcome, Norway 2009–2010. *Euro Surveill* 2010; 15(9): 19498. <https://doi.org/10.2807/ese.15.09.19498-en>
113. Mak G.C., Au K.W., Tai L.S., Chuang K.C., Cheng K.C., Shiu T.C., et al. Association of D222G substitution in haemagglutinin of 2009 pandemic influenza A (H1N1) with severe disease. *Eur. Surveill*. 2010; 15(14): 19534.
114. Puzelli S., Facchini M., Spagnolo D., De Marco M.A., Calzoletti L., Zanetti A., et al. Transmission of hemagglutinin D222G mutant strain of pandemic (H1N1) 2009 virus. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16(5): 863–5. <https://doi.org/10.3201/eid1605.091815>.

115. 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>
116. 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>
117. Hayden F.G., Sugaya N., Hirotsu N., Lee N., de Jong M.D., Hurt A.C., et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379(10): 913–23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716197>
118. Garaev T.M., Odnorov A.I., Kirillova E.S., Burtseva E.I., Finogenova M.P., Mukasheva E.A., et al. Adamantan derivatives capable of inhibiting the reproduction of a rimantadine resistant strain of influenza A(H1N1)pdm09 virus (influenza A virus, Alphainfluenzavirus, Orthomyxoviridae). *Voprosy virusologii*. 2020; 65(1): 16–20. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-16-20> (in Russian)
119. Richman D.D. Antiretroviral drug resistance: mechanisms, pathogenesis, clinical significance. *Antiviral Chemother.* 1996; 4: 383–95.
120. Lvov D.K., Al'khovskiy S.V. Source of the covid-19 pandemic: ecology and genetics of coronaviruses (betacoronavirus: coronavirusidae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (subgenus sarbecovirus), and MERS-CoV (subgenus merbecovirus). *Voprosy virusologii*. 2020; 65(2): 62–70. (in Russian)
121. Lvov D.K., Al'khovskiy S.V., Kolobukhina L.V., Burtseva E.I. Etiologiya epidemicheskoy vspyskhi COVID-19 v g. Ukhan' (provintsiya Khubey, Kitayskaya Narodnaya Respublika), assotsiirovannoy s Virusom 2019-NCov (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, podrod Sarbecovirus): Uroki epidemii SARS-CoV. *Voprosy virusologii*. 2020; 65(1): 6–16. <https://doi.org/https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15> (in Russian)
122. Drosten C., Gunther S., Preiser W., van der Werf S., Brodt H.R., Becker S., et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(20): 1967–76. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030747>
123. Haagmans B.L., Al Dhahiry S.H.S., Reusken C.B.E.M., Raj V.S., Galiano M., Myers R., et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation. *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14(2): 140–5. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70690-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70690-X)
124. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(8): 727–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
125. Leshin S.V., Romashin A.V., Vyshemirskiy O.I., Lvov D.K., Al'khovskiy S.V. Bats of the subtropical climate zone of the Krasnodar territory of Russia as a possible reservoir of zoonotic viral infections. *Voprosy virusologii*. 2021; 66(2): 112–22. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-41> (in Russian)
126. Fan Y., Zhao K., Shi Z.L., Zhou P. Bat coronaviruses in China. *Viruses*. 2019; 11(3): 210. <https://doi.org/10.3390/v11030210>
127. 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>
128. Zhou H., Ji J., Chen X., Bi Y., Li J., Wang Q., et al. Identification of novel bat coronaviruses sheds light on the evolutionary origins of SARS-CoV-2 and related viruses. *Cell*. 2021; 184(17): 4380–91. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.008>
129. Zhou H., Chen X., Hu T., Li J., Song H., Liu Y., et al. A novel bat coronavirus closely related to SARS-CoV-2 contains natural insertions at the S1/S2 cleavage site of the spike protein. *Curr. Biol.* 2020; 30(11): 2196–203.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.05.023>
130. Temmam S., Pasteur I., Vongphayloth K., Salazar E.B., Munier S., Bonomi M. Coronaviruses with a SARS-CoV-2-like receptor-binding domain allowing ACE2-mediated entry into human cells isolated from bats of Indochinese peninsula. 2021. Preprint. <https://doi.org/10.21203/RS.3.RS-871965/V1>
131. Alkhovskiy S., Leshin S., Romashin A., Vishnevskaya T., Vyshemirskiy O., Bulycheva Y., et al. SARS-like coronaviruses in Horseshoe bats (*Rhinolophus* Spp.) in Russia, 2020. *Viruses*. 2022; 14(1): 113. <https://doi.org/10.3390/V14010113>
132. de Groot R.J., Baker S.C., Baric R.S., Enjuanes L., Gorbalenya A.E., Holmes K.V., et al. Family coronaviridae. In: King A.M., Adams M.J., Carstens E.B., Lefkowitz E.J., eds. *Virus Taxonomy. Classification and Nomenclature of Viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Elsevier: London; 2012: 806–28.
133. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S.K., Berne M.A., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003; 426(6965): 450–4. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
134. Ren W., Qu X., Li W., Han Z., Yu M., Zhou P., et al. Difference in receptor usage between Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) coronavirus and SARS-like coronavirus of bat origin. *J. Virol.* 2008; 82(4): 1899–907. <https://doi.org/10.1128/jvi.01085-07>
135. Ge X.Y., Li J.L., Yang X.L., Chmura A.A., Zhu G., Epstein J.H., Mazet J.K., et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*. 2013; 503(7477): 535–8. <https://doi.org/10.1038/nature12711>
136. Hu B., Zeng L.P., Yang X.L., 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>
137. Lau S.K.P., Feng Y., Chen H., Luk H.K.H., Yang W.H., Li K.S.M., et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus ORF8 protein is acquired from SARS-Related coronavirus from greater horseshoe bats through recombination. *J. Virol.* 2015; 89(20): 10532–47. <https://doi.org/10.1128/jvi.01048-15>
138. 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. *Virol. Sin.* 2016; 31(1): 31–40. <https://doi.org/10.1007/s12250-016-3713-9>
139. Zhirnov O.P., Poyarkov S.V., Vorob'eva I.V., Safonova O.A., Malyshov N.A., Klenk H.D. Segment NS of influenza A virus contains an additional gene NSP in positive-sense orientation. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2007; 414(1): 127–33. <https://doi.org/10.1134/S1607672907030106>
140. Zhirnov O.P., Vorobjeva I.V., Saphonova O.A., Poyarkov S.V., Ovcharenko A.V., Anhlan D., et al. Structural and evolutionary characteristics of HA, NA, NS and M genes of clinical influenza A/H3N2 viruses passaged in human and canine cells. *J. Clin. Virol.* 2009; 45(4): 322–33. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2009.05.030>
141. Zhirnov O.P., Poyarkov S.V. Novel negative sense genes in the RNA genome of coronaviruses. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2021; 496(1): 27–31. <https://doi.org/10.1134/S1607672921010130>
142. Zhirnov O. Ambisense polarity of genome RNA of orthomyxoviruses and coronaviruses. *World J. Virol.* 2021; 10(5): 256–63. <https://doi.org/10.5501/WJ.V10.I5.256>
143. Zhirnov O.P., Akulich K.A., Lipatova A.V., Usachev E.V. Negative-sense virion RNA of segment 8 (NS) of influenza A virus is able to translate in vitro a new viral protein. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2017; 473(1): 122–7. <https://doi.org/10.1134/S1607672917020090>
144. Kearsle M.G., Wilusz J.E. Non-AUG translation: A new start for protein synthesis in eukaryotes. *Genes Dev.* 2017; 31(17): 1717–31. <https://doi.org/10.1101/GAD.305250.117>
145. Acevedo J.M., Hoermann B., Schlimbach T., Teleman A.A. Changes in global translation elongation or initiation rates shape the proteome via the Kozak sequence. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 4018. <https://doi.org/10.1038/S41598-018-22330-9>
146. Kolekar P., Pataskar A., Kulkarni-Kale U., Pal J., Kulkarni A. IRESPred: web server for prediction of cellular and viral internal ribosome entry site (IRES). *Sci. Rep.* 2016; 6: 27436. <https://doi.org/10.1038/SREP27436>
147. Zhirnov O.P. Unique bipolar gene architecture in the RNA genome of influenza A virus. *Biochem.* 2020; 85(3): 387–92. <https://doi.org/10.1134/S0006297920030141>
148. Woo P.C.Y., Huang Y., Lau S.K.P., Yuen K.Y. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. *Viruses*. 2010; 2(8): 1805–20. <https://doi.org/10.3390/V2081803>
149. Bartas M., Volná A., Beaudoin C.A., Poulsen E.T., Červeň J., Brázda V., et al. Unheeded SARS-CoV-2 proteins? A deep look into negative-sense RNA. *Brief. Bioinform.* 2022; 23(3): bbac045. <https://doi.org/10.1093/BIB/BBAC045>
150. Zhong W., Reche P.A., Lai C.C., Reinhold B., Reinherz E.L. Genome-wide characterization of a viral cytotoxic T lymphocyte epitope repertoire. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(46): 45135–44. <https://doi.org/10.1074/JBC.M307417200>

151. Hickman H.D., Mays J.W., Gibbs J., Kosik I., Magadán J.G., Takeda K., et al. Correction: influenza A virus negative strand RNA is translated for CD8 + T cell immunosurveillance. *J. Immunol.* 2018; 201(7): 2187. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.1801100>
152. Zhironov O.P., Konakova T.E., Anhlan D., Stephan L., Isaeva E.I. Cellular immune response in infected mice to NSP protein encoded by the negative strand Ns RNA of influenza A virus. *Microbiol. Indep. Res. J.* 2019; (6), 28–36.
153. Nguyen M., Haenni A.L. Expression strategies of ambisense viruses. *Virus Res.* 2003; 93(2): 141–50. [https://doi.org/10.1016/S0168-1702\(03\)00094-7](https://doi.org/10.1016/S0168-1702(03)00094-7)
154. Panov A.G. Clinic of spring-summer encephalitis. *Nevropatologiya i psikiatriya.* 1938; 7(6): 18–32. (in Russian)
155. Levkovich E.N., Shublazde A.K., Chumakov M.P., Solov'ev V.D., Sheboldaeva A.D. Etiology of spring-summer encephalitis. *Arkhiv biologicheskikh nauk.* 1938; 52(2): 162–82. (in Russian)
156. Zil'ber L.A., Levkovich E.N., Shublazde A.K., Chumakov M.P., Solov'ev V.D., Sheboldaeva A.D. Etiology of spring-summer encephalitis. *Arkhiv biologicheskikh nauk.* 1938; 52(1): 162–83. (in Russian)
157. Zil'ber L.A. Spring (spring-summer) endemic tick-borne encephalitis. *Arkhiv biologicheskikh nauk.* 1939; 56(2): 9–37. (in Russian)
158. Shublazde A.K., Serdyukova G.V. Tick Ixodes Persulcatus as a carrier of taiga encephalitis. *Arkhiv biologicheskikh nauk.* 1939; 56(2): 121–31. (in Russian)
159. Smorodintsev A.A. Results of the three-year work of Soviet medicine on the study of spring-summer (taiga, tick-borne, epidemic) encephalitis. *Arkhiv biologicheskikh nauk.* 1939; 56(2): 38–58. (in Russian)
160. Loginova N.V., Deryabin P.G., Vashkova V.V. Biological characteristics of collectible strains of viruses of the Japanese encephalitis group. *Voprosy virusologii.* 2015; 61(1): 17–20. (in Russian)
161. Lvov D.K., Shchelkanov M.Y., Alkhovskiy S.V., Deryabin P.G. *Zoonotic Viruses of Northern Eurasia: Taxonomy and Ecology.* London: Elsevier Academic Press; 2015.
162. Zlobin V.I., ed. *Tick-Borne Encephalitis in the XXI Century [Kleshchevoy entsefalit v XXI veke].* Moscow: Nauka; 2021. (in Russian)
163. Chumakov M.P. On the results of the expedition of the Institute of Neurology to study Omsk hemorrhagic fever (OGL). *Vestnik AMN SSSR.* 1948; (2): 19–26. (in Russian)
164. Chumakov M.P., Belyaeva A.P., Gagarina A.V., Slavina N.S. Isolation and study of strains of the causative agent of Omsk hemorrhagic fever. In the book: *Endemic viral infections (hemorrhagic fevers).* In: *Proceedings of the Institute of Polio and Viral Encephalitis of the USSR Academy of Medical Sciences. Volume 7 [Endemicheskie virusnye infektsii (gemorragicheskie likhoradki). Trudy instituta poliomieliita i virusnykh entsefalitov AMN SSSR. Tom 7].* Moscow; 1965: 327–44. (in Russian)
165. Butenko A.M., Chumakov M.P., Bashkirtsev V.N. Isolation and study of the Astrakhan strain of "Thrushes" of the Crimean hemorrhagic fever virus and materials on serodiagnostics of this infection. In: *Proceedings of the 15th Scientific Session of the Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis of the USSR Academy of Medical Sciences. Issue 3 [Materialy 15 nauchnoy sessii Instituta poliomieliita i virusnykh entsefalitov AMN SSSR. Vypusk 3].* Moscow; 1968: 88–90. (in Russian)
166. Chumakov M.P., Smirnova S.E., Shalunova N.V., Mart'yanova L.I., Fleer T.P., Sadykova V.D., et al. Isolation and study of the virus from the blood of a patient with Crimean hemorrhagic fever in the Samarkand region of the Uzbek SSR: Hodge strain. In: Chumakov M.P., ed. *Viral Hemorrhagic Fevers. Crimean Hemorrhagic Fever, Omsk Hemorrhagic Fever, Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. Proceedings of the Institute of Polio and Viral Encephalitis of the Academy of Medical Sciences of the USSR [Virusnye gemorragicheskie likhoradki. Krymskaya gemorragicheskaya likhoradka, Omskaya gemorragicheskaya likhoradka, gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom. Trudy Instituta poliomieliita i virusnykh entsefalitov Akademii meditsinskikh nauk SSSR].* Moscow; 1971: 21–9. (in Russian)
167. Simpson D.I., Knight E.M., Courtois G., Williams M.C., Weinbren M.P., Kibukamusoke J.W. Congo virus: a hitherto undescribed virus occurring in Africa. I. Human isolations – clinical notes. *East Afr. Med. J.* 1967; 44(2): 86–92.
168. Kolobukhina L.V., Lvov D.K. Crimean-Congo hemorrhagic fever. In: Lvov D.K., ed. *Virology Guide. Viruses and Viral Infections of Humans and Animals [Rukovodstvo po virusologii. Virusy i virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh].* Moscow: MIA; 2013: 772–9. (in Russian)
169. Chumakov M.P. Report on the isolation from ixodes persulcatus ticks and from patients in Western Siberia of a virus differing from the agent of tick-borne encephalitis. *Acta Virol.* 1963; 7: 82–3.
170. Chumakov M.P., Sarmanova E.S., Bychkova M.V., Bannova G.G., Pivanova G.P., Karpovich L.G., et al. Identification of Kemerovo tick-borne fever virus and its antigenic independence. *Fed. Proc. Transl. Suppl.* 1964; 23: 852–4.
171. Gresikova M. Kemerovo virus infection. In: Beran G., ed. *Handbook Series in Zoonoses, Section B, Viral.* Boca Raton: CRC Press; 1981.
172. Libikova H., Rehacek J., Somogyiova J. Viruses related to the Kemerovo virus in ixodes ricinus ticks in Czechoslovakia. *Acta Virol.* 1965; 9: 76–82.
173. Lvov D.K., Il'ichev V.D., eds. *Migration of Birds and the Transfer of Infectious Agents [Migratsiya ptits i perenos vozбудiteley infektsii].* Moscow: Nauka; 1979. (in Russian)
174. 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.
175. Langmuir A.D. The epidemic intelligence service of the center for disease control. *Public Heal. Rep.* 1980; 95(5): 470–7.
176. Lvov D.K. Ecological soundings of the former USSR territory for natural foci of arboviruses. *Sov. Med. Rev. Virol.* 1993; 5: 1–47.
177. Lvov S.D. Arboviruses in high latitudes. In: Lvov D.K., Klimenko S.M., Gaydamovich S.Ya. *Arboviruses and Arbovirus Infections [Arbovirusy i arbovirusnye infektsii].* Moscow: Meditsina; 1989. (in Russian)
178. Lvov S.D. Natural virus foci in high latitudes of Eurasia. *Sov. Med. Rev. E. Virol. Rev.* 1993; 5: 137–85.
179. Lvov S.D., Gromashevskiy V.L., Kanev E.F., Bogoyavlenskii G.V., Ostroushko T.S., Skvortsova T.M., et al. Circulation of viruses of the groups of California encephalitis and bunyamver (Bunyaviridae, Bunyavirus) in the North-East of the Russian Plain. *Voprosy virusologii.* 1991; 36(1): 31–4. (in Russian)
180. Lvov S.D., Gromashevskiy V.L., Aristova V.A., Morozova T.N., Skvortsova T.M., Gushchina E.A., et al. Isolation of strains of the Geta virus (family Togaviridae, genus Alphavirus) in Northeast Asia. *Voprosy virusologii.* 2000; 45(5): 14–8. (in Russian)
181. Lvov D.K., Timofeeva A.A., Gromashevskiy V.L., Chervonskiy V.I., Gromov A.I., Tsyarkin Y.M., et al. «Sakhalin» Virus – a new arbovirus isolated from ixodes (Ceratiodes) Putus Pick. – Camb. 1878 Collected on Tuleniy Island, Sea of Okhotsk. *Arch. Gesamte Virusforsch.* 1972; 38(2): 133–8.
182. Lvov D.K., Timopheeva A.A., Gromashevskiy V.L., Gostinshchikova G.V., Veselovskaya O.V., Chervonskiy V.I., et al. «Zaliv Terpeniya» virus, a new Uukuniemi group arbovirus isolated from ixodes (Ceratiodes) putus Pick. – Camb. 1878 on Tyuleniy Island (Sakhalin Region) and Commodore Islands (Kamchatsk Region). *Arch. Gesamte Virusforsch.* 1973; 41(3): 165–9.
183. Lvov D.K., Chervonskiy V.I., Gostinshchikova I.N., Zemit A.S., Gromashevskiy V.L., Tsyarkin Y.M., et al. Isolation of Tyuleniy virus from ticks ixodes (Ceratiodes) putus Pick.–Camb. 1878 Collected on Commodore Islands. *Arch. Gesamte Virusforsch.* 1972; 38(2): 139–42.
184. Lvov D.K., Timopheeva A.A., Gromashevskiy V.L., Tsyarkin Y.M., Veselovskaya O.V., Gostinshchikova G.V., et al. «Okhotskiy» Virus, a new arbovirus of the Kemerovo group isolated from ixodes (Ceratiodes) putus Pick. – Camb. 1878 in the Far East. *Arch. Gesamte Virusforsch.* 1973; 41(3): 160–4.
185. Lvov D.K., Karas F.R., Timofeev E.M., Tsyarkin Y.M., Vargina S.G., Veselovskaya O.V., et al. «Issyk-Kul» virus, a new arbovirus isolated from bats and argas (Carios) Vespertilionis (Latr., 1802) in the Kirghiz S.S.R. brief report. *Arch. Gesamte Virusforsch.* 1973; 42(2): 207–9.
186. Lvov D.K., Sidorova G.A., Gromashevskiy V.L., Kurbanov M., Skvoztsova L.M., Gofman Y.P., et al. Virus «Tamdy» – a new arbovirus, isolated in the Uzbek S.S.R. and Turkmen S.S.R. from Ticks Hyalomma Asiaticum Asiaticum Schulee et Schlottko, 1929, and Hyalomma Plumbeum Plumbeum Panzer, 1796. *Arch. Virol.* 1976; 51(1–2): 15–21.
187. Alkhovskiy S.V., Lvov D.K., Shchetinin A.M., Deriabin P.G., Shchelkanov M.Y., Aristova V.A., et al. Complete genome cod-

- ing sequences of Artashat, Burana, Caspiy, Chim, Geran, Tamdy, and Uzun-Agach Viruses (Bunyavirales: Nairoviridae: Orthonairovirus). *Genome Announc.* 2017; 5(40): e01098-17. <https://doi.org/10.1128/GENOMEA.01098-17>
188. Lvov D.K., Tsyarkin 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.
189. Lvov D.K., Deryabin P.G., Aristova V.A., Butenko A.M., Galkina I.V., Gromashevskiy V.L., et al. *Atlas of the Spread of Pathogens of Natural Focal Viral Infections on the Territory of the Russian Federation [Atlas rasprostraneniya vozбудiteley prirodno-ochagovykh virusnykh infektsiy na territorii Rossiyskoy Federatsii]*. Moscow; 2001. (in Russian)
190. L'vov D.N., Shchelkanov M.Yu., Dzharkenov A.F., Galkina I.V., Kolobukhina L.V., Aristova V.A., et al. Population interactions of West Nile virus (Flaviviridae, Flavivirus) with arthropode vectors, vertebrates, humans in the middle and low belts of Volga delta in 2001-2006. *Voprosy virusologii.* 2009; 54(2): 36–43. (in Russian)
191. Pavlovskiy E.N. *Natural Foci of Vector-Borne Diseases in Connection with the Landscape Epidemiology of Zoonothroponoses [Prirodnaya ochagovost' transmissivnykh bolezney v svyazi s landshaftnoy epidemiologiyey zoonotponozov]*. Moscow-Leningrad: Nauka; 1964. (in Russian)
192. Lvov D.K., Klimenko S.M., Gaydamovich S.Ya. *Arboviruses and Arbovirus Infections [Arbovirusy i arbovirusnye infektsii]*. Moscow: Meditsina; 1989. (in Russian)
193. Lipkin W.I., Firth C. Viral surveillance and discovery. *Curr. Opin. Virol.* 2013; 3(2): 199–204. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2013.03.010>.
194. Lipkin W.I. The changing face of pathogen discovery and surveillance. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013; 11(2): 133–41. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2949>
195. Koonin E.V., Dolja V.V., Krupovic M. Origins and evolution of viruses of eukaryotes: the ultimate modularity. *Virology.* 2015; 479-480: 2–25. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.039>.
196. Li C.X., Shi M., Tian J.H., Lin X.D., Kang Y.J., Chen L.J., et al. Unprecedented genomic diversity of RNA viruses in arthropods reveals the ancestry of negative-sense RNA viruses. *Elife.* 2015; 2015(4): e05378. <https://doi.org/10.7554/eLife.05378>
197. Shi M., Lin X.D., Tian J.H., Chen L.J., Chen X., Li C.X., et al. Redefining the Invertebrate RNA Virosphere. *Nature.* 2016; 540(7634): 539–43. <https://doi.org/10.1038/nature20167>
198. Lvov D.K. *Virology Guide. Viruses and Viral Infections of Humans and Animals [Rukovodstvo po virusologii. Virusy i virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh]*. Moscow: MIA; 2013. (in Russian)