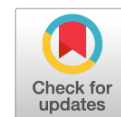


УДК 578.232:616.995.7 (045)

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma76901>

АЛЬФАВИРУСЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

А.В. Степанов, И.В. Юдников, А.В. Квардаков

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В настоящее время остается актуальной инфекционная заболеваемость альфавирусной этиологии. Рассмотрены особенности альфавирусов, включающие современные данные о строении вириона и его репликации; распространности эпидемиологически значимых видов и потенциале расширения ареалов некоторых из них; патогенезе и клинике вызываемых заболеваний, их диагностике, профилактике и лечении; возможной угрозе применения в качестве патогенных биологических агентов. Шестнадцать видов альфавирусов представляют опасность для здоровья человека, а ряд из них способны нанести ущерб его хозяйственной деятельности. Ареалы альфавирусов характеризуются специфическими экологическими условиями, наличием переносчиков и восприимчивых хозяев. Альфавирусы преимущественно распространены в экваториальном и субэкваториальном поясах. Сообщается о циркуляции ряда альфавирусов на территории Российской Федерации. Имеются предпосылки активизации природных очагов альфавирусов, обусловленных расширением их существующих ареалов, в том числе на территории России. Для прогнозирования возникновения вспышек альфавирусов необходим мониторинг их популяций на наличие мутаций, способных значительно повысить их патогенные и вирулентные свойства. К большинству альфавирусов, в том числе регистрируемых на территории России, отсутствуют специфические препараты для диагностики, профилактики и лечения. Между тем вызываемые альфавирусами заболевания имеют важное военно-эпидемиологическое значение, поскольку могут явиться причиной природно-очаговой заболеваемости в определенных регионах мира, а также поражений гражданского населения и личного состава войск (сил) в результате применения в качестве патогенных биологических агентов.

Ключевые слова: адаптация; альфавирусы; ареал; комары; патогенные биологические агенты; переносчики; трансмиссивные инфекции; эпидемиологическая значимость.

Как цитировать:

Степанов А.В., Юдников И.В., Квардаков А.В. Альфавирусы: современный взгляд на проблему // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 135–142. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma76901>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma76901>

ALPHAVIRUSES: A MODERN VIEW ON THE PROBLEM

A.V. Stepanov, I.V. Yudnikov, A.V. Kvardakov

The State Research and Testing Institute for Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: At present, infectious diseases of alphaviral etiology remain relevant. The study examined the characteristics of alphaviruses, including the present knowledge of the structure and replication of the virion; prevalence of epidemiologically significant species and potential distribution areas of some alphaviruses; pathogenesis and clinical presentation of causative diseases, diagnosis, prevention, and treatment; and their possible use as pathogenic biological agents. Sixteen strains of alphaviruses are hazardous to human health, and some of them can disrupt human activities. Areas with alphaviruses are characterized by specific ecological conditions, presence of vectors, and susceptible hosts. Alphaviruses are predominantly distributed in equatorial and subequatorial belts. Some alphaviruses have been reported in the Russian Federation. The natural foci of alphaviruses are reportedly altered because of the expansion of their existing localizations, including the Russian territory. To predict the occurrence of alphavirus outbreaks, it is necessary to monitor pathogenic populations for mutations that can significantly increase their pathogenicity and virulence. Most alphaviruses, including those registered in Russia, do not have specific products for diagnostics, prevention, and treatment. Meanwhile, alphaviral diseases have great military–epidemiological significance, as they can cause natural focal morbidity in certain regions of the world and injury to the civilian population and service personnel following their use as pathogenic biological agents.

Keywords: adaptation; alphaviruses; area; mosquitoes; pathogenic biological agents; vectors; arthropod-borne infections; epidemiological significance.

To cite this article:

Stepanov AV, Yudnikov IV, Kvardakov AV. Alphaviruses: a modern view on the problem. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):135–142. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma76901>

Received: 28.07.2021

Accepted: 15.11.2021

Published: 20.03.2022

Трансмиссивные инфекционные заболевания составляют более 17% от общей инфекционной заболеваемости. Данные болезни выявляются более чем в 100 странах, а риску заражения ими подвергается примерно 60% населения земного шара. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения в мире ежегодно регистрируется более 500 миллионов случаев трансмиссивных инфекций, около 700 тысяч из них заканчиваются летальными исходами.

Трансмиссивные инфекции продолжают оставаться значимой проблемой как для гражданского здравоохранения, так и военной медицины. Существенный «вклад» в структуру заболеваемости трансмиссивными инфекциями вносят возбудители, относящиеся к роду *Alphavirus*. Это обусловлено расширением ареала их обитания, патогенными свойствами, нередко приводящими к летальным исходам, а также возможностью применения в качестве патогенных биологических агентов (ПБА). Ситуация усугубляется тем, что в отношении большинства из них отсутствуют эффективные средства диагностики, профилактики и лечения.

Представители рода альфавирусов присутствуют на всех континентах, за исключением Антарктиды. Основными их резервуарами и переносчиками являются членистоногие, птицы, млекопитающие (в том числе человек); в отдельных случаях — земноводные и пресмыкающиеся [1]. Географическое распространение и циркуляция в природе отдельных видов альфавирусов ограничены специфическими экологическими условиями, наличием переносчиков и восприимчивых хозяев. Основным способом передачи альфавирусов является укус инфицированным комаром [1–3]. Возможен трансконтинентальный перенос альфавирусов, обусловленный сезонной миграцией птиц. Для многих альфавирусных инфекций существуют предпосылки расширения сложившегося ареала [4].

Род *Alphavirus*, включающий 31 вид, относится к семейству *Togaviridae*. Внутри данного рода выделяют 10 антигенных комплексов вирусов: венесуэльского энцефалита лошадей, восточного энцефалита лошадей, западного энцефалита лошадей, леса Барма, леса Семлики, Миддельбург, Ндumu, панкреатита лососей, Трокара, южных морских слонов [1].

Большинство альфавирусов участвуют в трансмиссивном цикле между специфическими кровососущими комарами и восприимчивыми позвоночными хозяевами.

Альфавирусы представляют собой оболочечные вирусы размером 60–70 нм с геномом в виде одноцепочечной позитивной молекулы рибонуклеиновой кислоты (РНК) (42S, длина около 12 000 нуклеотидов), обладающей инфекционной активностью. Геномная РНК на 5'-конце имеет кэп-структуру с 7'-метилгуанозином и поли-А на 3'-конце (для защиты от клеточных экзорибонуклеаз и обеспечения трансляции в клетках эукариот соответственно). 5'-концевая область генома (длиной около 7500 нуклеотидов)

кодирует четыре неструктурных белка. Она заканчивается терминирующим участком и консервативной нуклеотидной последовательностью. За ними находится область, кодирующая структурные гены. Геномная РНК покрыта капсидом, состоящим из 240 молекул капсидного белка (С-белка). Поверх капсида располагается бислойная липидная мембрана, в которую встроены трансмембранные гликопротеины. В их составе белки Е1, Е2, и у некоторых альфавирусов — Е3. Взаимодействие белков мембраны и С-белка обеспечивает связывание капсида и вирусной мембраны. Гликозилированные части белков мембраны находятся на наружной стороне липидного бислоя; комплексы этих белков формируют гликопротеиновые шипы длиной около 10 нм.

После адсорбции вириона на клеточных рецепторах плазматической мембраны происходит рецептор-опосредованный эндоцитоз (в качестве рецепторов могут выступать VLA-1, молекулы главного комплекса гистосовместимости 1-го класса, $\alpha 1 \beta 1$ -интегрин, гепарансульфат, лектиновые рецепторы типа С и др.) и последующее слияние вирусных и клеточных мембран [5]. В результате высвобождается нуклеокапсид, а затем и РНК, вступающая во взаимодействие с клеточными рибосомными системами. В ходе трансляции образуется вирусная РНК-полимераза. Транскрипция геномной РНК происходит следующим образом: первоначально синтезируется комплементарная негативная цепь РНК, а затем уже на ней синтезируется множество копий РНК двух размеров — вирионная РНК (42S) и субгеномная (26S). Синтез 42S РНК инициируется с 3'-конца, и транскрибируется полная цепь 42S РНК. 26S РНК продуцируется независимо, инициация ее транскрипции начинается со второго сайта инициации, находящегося на расстоянии примерно 8000 нуклеотидов от 3'-конца, и продолжается до 5'-конца молекулы матрицы. 42S РНК идет на сборку новых нуклеокапсидов, а также кодируется синтез неструктурных белков. 26S РНК служит матрицей для структурных белков С, Е1, Е2 и, у ряда альфавирусов, для Е3. Каждая из этих РНК транслируется в большой полипептид, который последовательно подвергается каскадному расщеплению. Синтез белков оболочки происходит на мембраносвязанных рибосомах шероховатого эндоплазматического ретикулума, а белок капсида синтезируется на свободных рибосомах цитоплазмы. Затем синтезированный капсидный белок, взаимодействуя с реплицированными копиями геномной РНК, образует нуклеокапсиды. Белки внешней оболочки включаются в мембрану эндоплазматического ретикулума, где происходит их гликозилирование. Далее они транспортируются к комплексу Гольджи, где подвергаются дополнительному гликозилированию, а затем переносятся к цитоплазматической мембране. Проходя через мембрану, нуклеокапсиды обволакиваются ее липидосодержащим участком, сильно обогащенным белками внешней оболочки, встроенными в липидную оболочку клетки-хозяина. Далее происходит отпочковывание новой

вирусной частицы [2, 6, 7]. Инфекционный цикл альфавирусов занимает 6–8 ч.

Наличие липидсодержащей оболочки обуславливает чувствительность альфавирусов к диэтиловому эфиру и детергентам. Они легко разрушаются при 56 °С, устойчивы к рН 6–9. Также они высоко чувствительны к ультрафиолетовому облучению, действию формалина и хлорсодержащих дезинфектантов. В то же время сообщается о сохранении инфекционной активности при замораживании.

Согласно принятой в Российской Федерации (РФ) классификации ПБА (СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»), наиболее опасными среди альфавирусов (отнесены ко второй группе патогенности) считаются следующие возбудители: вирусы лошадиных энцефалитов (венесуэльского, восточного и западного), вирусы Чикунгунья, Синдбис, леса Семлики, Бибару, Евергладес, О'Ньонг-ньонг, реки Росс, Майяро, Мукамбо, Окельбо (в российских источниках часто используется название «вирус карельской лихорадки»), Сагиума (два последних следует рассматривать как варианты вирусов Синдбис и реки Росс соответственно). Результаты поиска информации об указанных, а также иных альфавирусах, представляющих угрозу для здоровья и хозяйственной деятельности человека, приведены в таблице [1, 2, 8, 9].

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют, что альфавирусы наиболее распространены в экваториальной и субэкваториальной климатических зонах, меньше — в тропиках и субтропиках. Отдельные виды альфавирусов выявляются в умеренной и субполярной климатической зонах. Такой территориальный охват обусловлен адаптацией вследствие эффективной мутационной изменчивости, обеспечивающей высокую экологическую пластичность альфавирусов.

В различных регионах РФ периодически возникают вспышки инфекционных заболеваний, обусловленные альфавирусами. В Карелии, Вологодской и Смоленской областях выделен один из вариантов вируса Синдбис — Окельбо [10]. Так, в августе-сентябре 1981 г. на территории Карельской автономной советской социалистической республики (АССР) были зафиксированы множественные лихорадочные заболевания с сыпью, артралгиями. В ряде случаев их течение стало хроническим с развитием артрозов и потерей трудоспособности. Был установлен трансмиссивный путь их передачи [11, 12]. Информация о наличии очагов вируса западного энцефалита лошадей на территории РФ носит противоречивый характер. Большинство специалистов отмечает распространение данного вируса только в западном полушарии и, соответственно, отсутствие эндемичных очагов инфекции на территории РФ и граничащих с ней стран [13]. Напротив, имеется информация о выделении в 1962 г. вируса западного энцефалита лошадей на территории Удмуртии (штамм Y62-33) [1]. В Приморском

крае встречается вирус леса Семлики, первоначально выделенный в Уганде в 1942 г. [14]. При обследовании комаров в 1987 г. в Магаданской области был выявлен вирус Гета [14]. Данный вирус, по имеющейся информации, не представляя угрозу непосредственно человеку, способен вызывать эпизоотии среди лошадей и свиней, хотя сведения о значимых вспышках на территории РФ, обусловленных данным этиологическим агентом, отсутствуют.

Таким образом, на территории РФ имеются условия для распространения опасных для человека альфавирусов, ряд из которых характеризуется значительным эпидемическим потенциалом.

Климатические изменения, расширение глобальных торговых и туристических связей способствуют распространению инвазивных комаров и появлению их популяций за пределами исторических ареалов. Данные обстоятельства, а также адаптационная изменчивость самих вирусов к новым переносчикам и позвоночным хозяевам, способствуют расширению вирусных ареалов. Так, случаи заболеваний, вызванные вирусом Синдбис — Окельбо, помимо Карельской АССР, регистрировались в тот же период в близких по экологическим условиям районах Финляндии (болезнь Погоста) и Швеции (болезнь Окельбо). Было установлено, что неожиданное возникновение эпидемической ситуации связано с заносом птицами популяции вируса Синдбис из Африки. Дальнейшая эволюция позволила вирусу адаптироваться к природным условиям приполярных областей Скандинавии, в результате чего и появился вирус Окельбо. Причина возникновения описанной эпидемически нештатной ситуации явилась миграция птиц — переносчиков вируса через Скандинавский регион. Этот пример свидетельствует о продолжающейся эволюции альфавирусов, что может привести к ухудшению эпидемической ситуации [11].

Анализ имеющейся информации показал, что появление отдельных точечных мутаций в геноме вируса венесуэльского энцефалита лошадей вызывает увеличение уровня виремии у лошадей, что, в свою очередь, обеспечивает возможность переноса вируса нехарактерными видами комаров, например, *Aedes taeniorhynchus*. Данное обстоятельство рассматривается как крайне значимый фактор возможного усиления эпидемического потенциала данного вируса [4].

Согласно данным литературы, имеется возможность мутационной адаптации вирусов Чикунгунья и Майяро к новым переносчикам. Так, незначительные мутации в геномах упомянутых вирусов обеспечили возможность эффективного переноса вируса Чикунгунья комарами *Ae. albopictus*, обитающими в более холодных условиях, и, как следствие, расширение ареала в сторону более холодных широт. Изучена и описана адаптация вируса Майяро к так называемым «городским» антропофильным видам комаров [4]. Подобная ситуация указывает на необходимость мониторинга вирусных популяций (внутри

Таблица. Характеристика эпидемиологически значимых альфавирусов

Table. Characterization of epidemiologically significant alphaviruses

Вирус	Резервуар возбудителя инфекции	Ареал распространения	Клинические проявления заболевания у человека	Родовая принадлежность комаров-переносчиков
Венесуэльского энцефалита лошадей	Грызуны, лошади	СА, ЮА	Л, Э	<i>Aedes, Anopheles, Coquillettidia, Culex, Psorophora</i>
Восточного энцефалита лошадей	Грызуны, лошади	СА, ЮА	Л, Э	<i>Aedes, Coquillettidia, Culex</i>
Евергладес	Грызуны	СА	Л, Э	<i>Culex</i>
Мукамбо	Приматы	ЮА	Л, Э	<i>Culex</i>
Западного энцефалита лошадей	Птицы, лошади	СА	А, Л, С, Э	<i>Aedes, Anopheles, Culex, Culiseta</i>
Леса Барма	Сумчатые	Ав	А, Л, С	<i>Aedes, Culex</i>
Леса Семлики	Птицы	Аф	А, Л, С, Э	<i>Aedes, Anopheles, Culex</i>
Майяро	Приматы	ЮА	А, Л, С, единичные геморрагические случаи	<i>Aedes, Haemoagogus</i>
О'Ньонг-ньонг	Приматы	Аф	А, Л, С	<i>Anopheles</i>
Пиксуна	Грызуны, лошади	ЮА	Л, миалгия	<i>Anopheles</i>
Реки Росс	Млекопитающие	Ав, острова южной части Тихого океана	А, Л, С	<i>Aedes, Culex</i>
Синдбис	Птицы	Аз, Ав, Аф, Е	А, Л, С	<i>Aedes, Culex</i>
Бабанки	Птицы	Аф	А, Л, С	<i>Culex</i>
Тонат	Птицы	ЮА	Л, Э	<i>Anopheles, Coquillettidia, Culex, Lutzomyia, Mansonia, Uranotaenia, Wyeomyia</i>
Уна	Приматы	ЮА	А, С	<i>Psorophora</i>
Чикунгунья	Приматы	Аф, Е, Латинская Америка	А, Л, С	<i>Aedes, Culex</i>
Бибару	Нет данных	Малайзия	Нет данных	<i>Culex</i>
Гета	Лошади, свиньи (предположительно безвреден для людей)	Ав, Аз, Е, острова южной части Тихого океана	Нет данных	<i>Aedes, Anopheles, Culex</i>

Примечание: А — артралгия; Л — лихорадка; С — сыпь; Э — энцефалит; Ав — Австралия; Аз — Азия; Аф — Африка; Е — Европа; СА — Северная Америка; ЮА — Южная Америка.

популяций комаров и позвоночных хозяев) на наличие мутаций, обуславливающих повышение эпидемического потенциала, что обеспечивает возможность прогнозирования возникновения крупных вспышек и планирования противоэпидемических мероприятий.

Наиболее эпидемиологически значимыми для человека группами альфавирусов являются вирусы Старого и Нового Света. Группа вирусов Старого Света: Синдбис, Окейбо, Чикунгунья, реки Росс, леса Барма, Майяро, О'Ньонг-ньонг — вызывают относительно легкое течение инфекции у человека, характеризующееся поражениями внутренних органов (печень, селезенка), артралгиями, лихорадкой и сыпью [1, 15]. Для вирусов Нового Света: венесуэльского, восточного и западного энцефалитов лошадей — характерны заболевания с более тяжелым течением, включая лихорадку и энцефалиты, иногда с летальным исходом. В ранней стадии инфекции размножение вирусов происходит вне нервной ткани, после чего они могут быть занесены с кровью в центральную нервную систему, где происходит их последующее размножение вследствие тропности возбудителей к нервным клеткам. Существует мнение, что инфицирование человека, даже наименее патогенными альфавирусами, может приводить к пожизненному снижению иммунитета и инвалидизации (до 20%) в результате хронического поражения суставов, а при обострении хронической инфекции — к стрессовым состояниям функциональных систем организма (иммунной, эндокринной, кроветворной) [1].

Таким образом, многие представители рода *Alphavirus* являются этиологическими факторами, представляющими угрозу здоровью человека.

Для диагностики альфавирусных инфекций исследуют ротоглоточные смывы, спинно-мозговую жидкость, сыворотку крови, мозговую ткань (в случае летального исхода). Традиционное выявление чистых альфавирусных культур связано с необходимостью селективного накопления в культуре клеток, организме лабораторного животного или куриного эмбриона. Данный подход, обладая рядом положительных моментов (в первую очередь возможность выделения чистой культуры), зачастую не может быть использован в обычной лабораторной практике ввиду дороговизны, сложности и длительности проведения. Большинство современных методик диагностики основаны либо на обнаружении специфических геномных маркеров (в основном с помощью полимеразной цепной реакции — ПЦР), либо на детекцию специфических маркеров иммунного ответа — иммуноглобулинов класса М и G [6]. В РФ разработаны флуоресцирующие иммуноглобулины, культуральные диагностикумы для реакций связывания комплемента и торможения гемагглютинации, иммуноферментные и ПЦР тест-системы для диагностики альфавирусных инфекций, но их производство не налажено из-за отсутствия спроса [6].

Среди профилактических мероприятий большое внимание уделяется контролю популяций специфических

антропофильных комаров — переносчиков альфавирусов. Также осуществляется контроль зараженности птиц (в том числе домашних), участвующих в поддержании природных популяций альфавирусов. В Соединенных Штатах Америки (США) и РФ разработаны вакцины против венесуэльского энцефалита лошадей для применения в медицинских и ветеринарных целях. Кроме того, в США для ветеринарии разработаны вакцины против восточного и западного энцефалитов лошадей. Имеются сообщения о проведении в настоящий момент в США клинических испытаний вакцины для человека против восточного и западного энцефалитов лошадей, а также лихорадки Чикунгунья. Противовирусные препараты, специфичные в отношении альфавирусов, в настоящий момент отсутствуют. В ряде исследований проводится поиск таких препаратов, мишенями которых выступают неструктурные белки альфавирусов. При этом в качестве эффективных и перспективных рассматриваются хлорохин, рибавирин, интерферон, карбодин, антисмысловые РНК [16].

Помимо естественной опасности, отдельные альфавирусы классифицируются как ПБА. Среди последних особое внимание специалистов в области биологического оружия привлекают виды, относящиеся к группе вирусов лошадиных энцефалитов:

- возможность производства в больших количествах недорогими и простыми способами;
- относительная стабильность и сохранение инфекционности в аэрозолях;
- возможность использования, в зависимости от штамма, либо для инкапситаии, либо для смертельного поражения;
- большое количество серотипов вирусов восточного и венесуэльского энцефалитов лошадей обуславливает проблемы при разработке средств иммунопрофилактики [17].

В связи с этим, согласно вышеприведенным данным, в настоящее время не исключается возможность использования отдельных видов альфавирусов в качестве потенциальных ПБА и агентов биотерроризма.

В целом в современных условиях альфавирусы имеют важное как общебиологическое, так и военно-эпидемиологическое значение, поскольку могут являться причиной как природно-очаговой заболеваемости в определенных регионах мира, так и поражений населения, в том числе личного состава войск (сил), в результате применения в качестве ПБА.

На сегодняшний день недостаточность арсенала, в том числе и в РФ, средств диагностики, профилактики и лечения большинства альфавирусных инфекций при возникновении заболевания обуславливает риск значительного ухудшения эпидемической ситуации. В этой связи очевидно, что контроль за альфавирусными инфекциями, особенно за случаями, регистрируемыми в эндемичных для них регионах, в том числе в местах

дислокации воинских контингентов, является важной задачей сохранения их боеспособности. По нашему мнению, основными направлениями решения данной проблемы являются:

- разработка новых и совершенствование существующих средств и систем контроля за численностью и распространенностью альфавирусов и их переносчиков в различных, в том числе, в неэндемичных, регионах;

- разработка экспрессных средств выявления альфавирусов, основанных на современных методах;
- создание эффективных иммунобиологических лекарственных препаратов против альфавирусов, прежде всего относящихся к ПБА;
- скрининг соединений, обладающих потенциальной широкой противовирусной активностью, в том числе в отношении альфавирусов, для создания на их основе средств экстренной профилактики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по вирусологии: Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Львова Д.К. Москва: Медицинское информационное агентство, 2013. 1200 с.
2. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / под ред. Широкова В.П. Украина, Винница: Нова Книга, 2015. 856 с.
3. Allison B.A., Stallknecht D.E., Holmes E.C. Evolutionary Genetics and Vector Adaptation of Recombinant Viruses of the Western Equine Encephalitis Antigenic Complex Provides New Insights into Alphavirus Diversity and Host Switching // *Virology*. 2015. Vol. 474. P. 154–162. DOI: 10.1016/j.virol.2014.10.024
4. Azar S.R., Campos R.K., Bergren N.A., et al. Epidemic Alphaviruses: Ecology, Emergence and Outbreaks // *Microorganisms*. 2020. Vol. 8. No. 8. ID 1167. DOI: 10.3390/microorganisms8081167
5. Kielian M., Chaneil-Vos C., Liao M. Alphavirus Entry and Membrane Fusion // *Viruses*. 2010. Vol. 2. No. 4. P. 796–825. DOI: 10.3390/v2040796
6. Неэндемические и экзотические вирусные инфекции: этиология, диагностика, индикация и профилактика / под ред. Борисевича С.В., Храмова Е.Н., Ковтуна А.Л. Москва: Комментарий, 2014. 236 с.
7. Go Y.Y., Balasuriya U.B.R., Lee C.-K. Zoonotic encephalitides caused by arboviruses: transmission and epidemiology of alphaviruses and flaviviruses // *Clin Exp Vaccine Res*. 2014. Vol. 3. No. 1. P. 58–77. DOI: 10.7774/cerv.2014.3.1.58
8. Zuckerman A., Banatvala J., Schoub B.D., et al., editors. Principles and Practice of Clinical Virology. 6th ed. USA, Hoboken: Wiley Blackwell, 2009. 1014 p. DOI: 10.1002/9780470741405
9. Johnson N., Voller K., Phipps L.P., et al. Rapid Molecular Detection Methods for Arboviruses of Livestock of Importance to

- Northern Europe // *J Biomed Biotechnol*. 2012. Vol. 2012. ID 719402. DOI:10.1155/2012/719402
10. Черкасский Б.Л. Справочник по особо опасным инфекциям. Москва: Медицина, 1996. 160 с.
11. Русавская Е.А., Ионова К.С., Парасюк Н.П., и др. Выявление РНК вируса карельской лихорадки с помощью рекомбинантных плазмидных зондов. Экология вирусов и диагностика арбовирусных инфекций: сборник научных трудов / под ред. Львова Д.К., Гайдамовича С.Я. Москва, 1989. С. 65–69.
12. Жданов В.М. Эволюция вирусов. Москва: Медицина, 1990. 376 с.
13. Таршиш М.Г., Черкасский Б.Л. Болезни животных, опасные для человека. Москва: Колосс, 1997. 298 с.
14. Львов С.Д., Андреев В.П., Громашевский В.Л., и др. Изоляция в Магаданской области вируса Гета из антигенного комплекса леса Семлики (Тогавириде, Альфавирус) // Экология вирусов и диагностика арбовирусных инфекций: сборник научных трудов / под ред. Львова Д.К., Гайдамовича С.Я. Москва, 1989. С. 36–43.
15. Wesula Olivia L., Obanda V., Bucht G., et al. Global emergence of Alphaviruses that cause arthritis in humans // *Infect Ecol Epidemiol*. 2015. Vol. 5. No. 1. P. 10. DOI: 10.3402/iee.v5.29853
16. Gould E.A., Coutard B., Malet H., et al. Understanding the alphaviruses: Recent research on important emerging pathogens and progress towards their control // *Antiviral Res*. 2010. Vol. 87. No. 2. P. 114–124. DOI: 10.1016/j.antiviral.2009.07.007
17. Супотницкий М.В. Биологическая война. Введение в эпидемиологию искусственных эпидемических процессов и биологический поражений. Москва: Кафедра; Русская панорама, 2013. 1136 с.

REFERENCES

1. L'vov DK, editor. *Rukovodstvo po virusologii: Virusy i virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2013. 1200 p. (In Russ.).
2. Shirobokov VP, editor *Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya*. Ukraine, Vinnytsia: Nova Kniga, 2015. 856 p. (In Russ.).
3. Allison BA, Stallknecht DE, Holmes EC. Evolutionary Genetics and Vector Adaptation of Recombinant Viruses of the Western Equine Encephalitis Antigenic Complex Provides New Insights into

- Alphavirus Diversity and Host Switching. *Virology*. 2015;474:154–162. DOI: 10.1016/j.virol.2014.10.024
4. Azar SR, Campos RK, Bergren NA, et al. Epidemic Alphaviruses: Ecology, Emergence and Outbreaks. *Microorganisms*. 2020;8(8):1167. DOI: 10.3390/microorganisms8081167
5. Kielian M, Chaneil-Vos C, Liao M. Alphavirus Entry and Membrane Fusion. *Viruses*. 2010;2(4):796–825. DOI: 10.3390/v2040796
6. Borisevich SV, Khramov EN, Kovtun AL, editors. *Neendemicheskie i ehkzoticheskie virusnye infektsii: ehtiologiya,*

diagnostika, indikatsiya i profilaktika. Moscow: Kommentarii; 2014. 236 p. (In Russ.).

7. Go YY, Balasuriya UBR, Lee C-K. Zoonotic encephalitis caused by arboviruses: transmission and epidemiology of alphaviruses and flaviviruses. *Clin Exp Vaccine Res*. 2014;3(1):58–77. DOI: 10.7774/cerv.2014.3.1.58

8. Zuckerman A, Banatvala J, Schoub BD, et al, editors. *Principles and Practice of Clinical Virology*. 6th ed. USA, Hoboken: Wiley Blackwell, 2009. 1014 p. DOI: 10.1002/9780470741405

9. Johnson N, Voller K, Phipps LP, et al. Rapid Molecular Detection Methods for Arboviruses of Livestock of Importance to Northern Europe. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:719402. DOI: 10.1155/2012/719402

10. Cherkasskii BL. *Spravochnik po osobo opasnym infektsiyam*. Moscow: Meditsina; 1996. 160 p. (In Russ.).

11. Rusavskaya EA, Ionova KS, Parasyuk NP, et al. Vyyavlenie RNK virusa karel'skoi likhoradki s pomoshch'yu rekombinantnykh plazmidnykh zondov. In: L'vov DK, Gaidamovich SYa, editors. *Ehkologiya virusov i diagnostika arbovirusnykh infektsii: sbornik nauchnykh trudov*. Moscow; 1989. P. 65–69. (In Russ.).

12. Zhdanov VM. *Ehvolutsiya virusov*. Moscow: Meditsina; 1990. 376 p. (In Russ.).

13. Tarshis MG, Cherkasskii BL. *Bolezni zhivotnykh, opasnye dlya cheloveka*. Moscow: Koloss; 1997. 298 p. (In Russ.).

14. L'vov SD, Andreev VP, Gromashevskii VL, et al. Izolyatsiya v Magadanskoi oblasti virusa Geta iz antigennogo kompleksa lesa Semliki (Togaviride, Al'favirus). In: L'vov DK, Gaidamovich SYa, editors. *Ehkologiya virusov i diagnostika arbovirusnykh infektsii: sbornik nauchnykh trudov*. Moscow; 1989. P. 36–43. (In Russ.).

15. Wesula Olivia L, Obanda V, Bucht G, et al. Global emergence of Alphaviruses that cause arthritis in humans. *Infect Ecol Epidemiol*. 2015;5(1):10. DOI: 10.3402/iee.v5.29853

16. Gould EA, Coutard B, Malet H, et al. Understanding the alphaviruses: Recent research on important emerging pathogens and progress towards their control. *Antiviral Res*. 2010;87(2):114–124. DOI: 10.1016/j.antiviral.2009.07.007

17. Supotnitskii MV. *Biologicheskaya voina. Vvedenie v ehpidemiologiyu iskusstvennykh ehpidemicheskii protsessov i biologicheskii porazhenii*. Moscow: Kafedra; Russkaya panorama; 2013. 1136 p. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Илья Владимирович Юдников**, старший научный сотрудник; e-mail: uiv3@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3392-9206

Александр Валентинович Степанов, доктор медицинских наук; e-mail: alexander_58@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1917-2895; eLibrary SPIN: 7279-7055

Александр Владимирович Квардаков, кандидат медицинских наук; e-mail: kvardakov73@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1498-1316

AUTHORS INFO

***Ilya V. Yudnikov**, senior researcher; e-mail: uiv3@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3392-9206

Aleksandr V. Stepanov, doctor of medical sciences; e-mail: alexander_58@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1917-2895; eLibrary SPIN: 7279-7055

Aleksandr V. Kvardakov, candidate of medical sciences; e-mail: kvardakov73@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1498-1316