

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2011

С.Е. СМЕРНОВА, Л.С. КАРАНЬ Н.М. КОЛЯСНИКОВА, В.С. РЫБКИН, А.Е. ПЛАТОНОВ

**РАСПРОСТРАНЕНИЕ ВИРУСА БАТКЕН/ДХОРИ В ЭНДЕМИЧНОЙ ПО КРЫМСКОЙ-КОНГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ РФ**

Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Московская область;  
ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва;  
ГОУ ВПО Астраханская государственная медицинская академия, Астрахань

*Приведены данные о широком распространении вируса Баткен/Дхори в очаге крымской-конго геморрагической лихорадки (ККГЛ) на территории Астраханской области РФ и возможном его влиянии на спонтанную инфицированность клещей *Hyalomma marginatum marginatum* вирусом ККГЛ (по материалам 1980–1990 и 2005–2009 гг.). Выделены и описаны штаммы вируса Баткен/Дхори, относящиеся к негемагглютинирующему варианту этого вируса. Из клещей *H. marginatum marginatum* изолированы также природные микстштаммы вирусов Баткен/Дхори и ККГЛ. Обсуждается взаимодействие вирусов Баткен/Дхори и ККГЛ в экспериментальных и природных условиях.*

**Ключевые слова:** эпидемиологический надзор, вирусы Баткен/Дхори и ККГЛ, иксодовые клещи *Hyalomma marginatum marginatum*, микстизоляты двух арбовирусов, Астраханская область.

S.E. SMIRNOVA, L.S. KARAN, N.M. KOLYASNIKOVA, V.S. RUBKIN, A.E. PLATONOV

**PREVALENCE OF BATKEN/DHORI VIRUS IN THE CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER-ENDEMIC ASTRAKHAN REGION OF THE RUSSIAN FEDERATION**

M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalities, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow Region;  
Central Research Institute of Epidemiology, Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare, Moscow;  
Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan

*The paper gives data on the wide prevalence of Batken/Dhori virus in a Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) focus in the Astrakhan Region of the Russian Federation and on the possible influence of the virus on the spontaneous infection of *Hyalomma marginatum marginatum* ticks with CCHF virus (according to the 1980–1990 and 2005–2009 materials). Batken/Dhori virus strains belonging to a non-hemagglutinating variant of this virus have been isolated and are described. Natural mixed strains of Batken/Dhori and CCHF viruses have been also isolated from *Hyalomma marginatum marginatum* ticks. The interaction of Batken/Dhori and CCHF viruses in experimental and natural conditions is discussed.*

**Key words:** epidemiological surveillance, Batken/Dhori and CCHF viruses, *Hyalomma marginatum marginatum* ticks, mixed isolates of two arboviruses, Astrakhan Region.

Одним из биотических факторов среды, которые могут оказывать влияние на напряженность очагов крымской-конго геморрагической лихорадки (ККГЛ), является присутствие в организме переносчика дополнительного агента вирусной этиологии. Это обстоятельство

может привести к изменению обычных симбиотических взаимоотношений между вирусом ККГЛ и его основным переносчиком — клещом *Hyalomma marginatum marginatum* [1]. На территории Астраханской области существуют сочетанные очаги чумы, туляремии, риккетсиозов и арбовирусных инфекций [2]. Наличие единых переносчиков и механизмов передачи создает условия для совместной циркуляции возбудителей, при этом увеличивается риск возникновения микстинфекций. По данным многолетних исследований, проведенных в Астраханской области, была установлена циркуляция вируса Баткен/Дхори (Б/Д) — представителя рода

**Для корреспонденции:**

Смирнова Светлана Евгеньевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. геморрагических лихорадок Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН  
Адрес: 142782, Московская область, Ленинский район, поселок сельского типа Института полиомиелита  
Телефон: (8–495) 439–90–29  
E-mail: pogodina\_v\_v@mail.ru

*Thogotovirus* семейства *Orthomyxoviridae* [13]. Показатель зараженности клещей *Hyalomma marginatum marginatum* вирусом Б/Д в этой области в отдельные годы был значительно выше, чем вирусом ККГЛ [1]. В 1965—1966 гг. из клещей *Hyalomma plumbeum plumbeum* (их современное название — *Hyalomma marginatum marginatum*), собранных в Астраханской области, был выделен вирус Астра, имевший родство с вирусом Дхори [4, 5]. В последующие годы при изучении циркуляции арбовирусов на территории этой области были отмечены находки вируса Дхори [6].

В настоящем сообщении приведены данные о распространении вируса Б/Д на территории Астраханской области РФ и возможном его влиянии на спонтанную инфицированность клещей *Hyalomma marginatum marginatum* вирусом ККГЛ (по материалам 1980—1990 и 2005—2009 гг.).

### Материалы и методы

Иксодовых клещей собирали с домашних животных в стационарных пунктах 10 районов Астраханской области подекадно в период массового хода членистоногих (апрель—май). Всего исследовано 43 724 клеща, из которых было приготовлено 4335 суспензий. Формирование проб, обработку клещей для вирусологических исследований проводили, как описано ранее [7]. Для определения антител к вирусу Б/Д были исследованы пробы сыворотки крови 548 сельских жителей области и 1328 коров.

При исследовании вирусофорности клещей использовали метод внутримозгового заражения новорожденных белых мышей 2-суточного возраста (НБМ). Результаты заражения оценивали с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) (определение антигена вируса ККГЛ в суспензии мозга НБМ) и реакции связывания компонента (РСК) (определение антигенов вируса ККГЛ и вируса Б/Д) [7, 8]. Для 7 штаммов Б/Д и 16 штаммов ККГЛ, изолированных в 2005—2009 гг., их идентификация была подтверждена с помощью специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) [9].

Для изучения патогенности вируса Б/Д использовали лабораторных животных: НБМ, молодых белых мышей массой 5—6 г (МБМ), взрослых белых мышей массой 18—20 г (ВБМ), морских свинок массой 300—400 г. Для изучения взаимодействия вируса Б/Д с клетками млекопитающих использовали культуру клеток Vero-E6. Для серологических исследований готовили сахарозоацетоновые антигены, используя штаммы К251-243 (Астраханская область, 1990) и Ходжа (Узбекистан, 1967) вируса ККГЛ и штаммы К251-55 (1990 г.) и К379-106 (2005 г.) вируса Б/Д, выделенные в Астраханской области.

Применяли метод внутримозгового и внутрибрюшинного заражения НБМ, МБМ, ВБМ и внутрибрюшинный метод заражения морских свинок. Заражение культуры клеток и выявление колоний-бляшек под агаровым покрытием [10], обработку

эфиром и дезоксихолатом натрия [11], постановку реакции гемагглютинации [3] и РСК [8] выполняли, как описано ранее.

Геном штаммов вируса Б/Д был охарактеризован путем прямого секвенирования нуклеотидных последовательностей фрагментов гена гликопротеина с праймерами DHV-G1 CACTTTG CCTACCACACGTG CAACSTAT и DHV-G2 CCGAGCAATGTTCCCAACAGTCTGT (577 нуклеотидов, сегмент 4) и гена нуклеопротеина с праймерами DHV-N1 CTTGTGGCAGCGGAACCCAGTCA и DHV-N2 GCAGGCAGCGAAAGGTGCAGTAGATTA (486 нт, сегмент 5). Праймеры DHV-G1 и DHV-G2 использовали также в ПЦР для идентификации вируса Б/Д.

### Результаты и обсуждение

Данные о циркуляции вируса Б/Д, полученные нами в сезоны 1980—1990 гг., свидетельствовали о широком распространении этого арбовируса в дельтовых (южных) районах Астраханской области. Вирус Б/Д был выявлен в 29 точках сбора иксодовых клещей на территории 7 районов, расположенных в дельте Волги. В годы высокой численности иксодовых клещей (1983—1985, 1989) было отмечено значительное увеличение числа суспензий, содержащих вирус Б/Д. Основным источником выделения вируса Б/Д были клещи *H. marginatum marginatum*. Чаше находки этого вируса имели место на территории Приволжского, Камызякского, Икрянинского, Володарского и Наримановского районов (от 10 до 47 изолятов). Меньшее число таких находок (5—8 изолятов) приходилось на Лиманский, Красноярский районы и 1 изолят был получен в этот период из материалов, собранных в Ахтубинском районе. Исследования, проведенные в 2005—2009 гг. в северном Ахтубинском районе, свидетельствовали об активной циркуляции вируса Б/Д и на данной территории (табл. 1).

На протяжении многих лет наблюдения за очагом ККГЛ при исследовании суспензий иксодовых клещей регулярно выявляли микстизоляты, содержавшие по крайней мере 2 вируса: ККГЛ и Б/Д. В табл. 2 представлены результаты исследования 17 микстштаммов, выделенных из клещей *H. marginatum marginatum*. Основная часть этих пулов клещей (11 проб) состояла из самцов (9—10 экземпляров в пробе), другая часть (6 проб) — из самок, при этом 5 проб содержали по 9—10 клещей и 1 проба — 1 клеща. Штамм К396-174, выделенный из одной питающейся самки массой 0,7 г, является достоверным свидетельством присутствия двух вирусов в одном клеще, отловленном в природе. Все исходные суспензии иксодовых клещей содержали антиген вируса ККГЛ, выявляемый с помощью ИФА. При первичном заражении НБМ суспензиями клещей в 12 случаях наблюдали 100% заболевших НБМ спустя 5—8 сут после внутримозгового заражения, в 5 случаях больные мыши составили 20—70%

Таблица 1. Сведения о циркуляции вируса Б/Д в районах Астраханской области, эндемичной по ККГЛ (по материалам 1980—1990, 2005—2009 гг.)

Район и годы сбора иксодовых клещей	Число изолятов вирусов			Места выявления вируса Б/Д
	ККГЛ	Б/Д*	микстизоляты	
Приволжский (1980—1990)	26	47	3	села Три Протоки и Осыпной Бугор, разъезд Рычанский, поселок Нартовский
Наримановский (1980—1990)	6	10	2	села Курченко, Янго-Аскер, Килинчи, Карагали
Камызякский (1980—1990)	34	19	1	села Травино, Самосделка, Алексеевка, г. Камызяк
Икрянинский (1980—1990)	19	14	4	села Сергеевка, Светлое, Бахтемир, Бекетовка
Володарский (1980—1990)	14	12	1	села Тишково, Сахма, Кудрино, Иванов выпас
Лиманский (1980—1990)	6	8	2	села Бударино, Яндыки, Заречье
Красноярский (1980—1990)	4	5	0	села Сеитовка и Джанай
Ахтубинский (1980—1990, 2005—2009)	16	7	4	села Сокрутовка, Болхуны, Удачное, Покровка
Всего	125	122	17	29 точек

\* Из 122 изолятов вируса Б/Д 2 выделены из клещей *Hyalomma scupense*, другие — из *Hyalomma marginatum marginatum*.

от числа инфицированных. При идентификации выделенных агентов в суспензиях мозга больных НБМ с помощью РСК были определены антигены вирусов ККГЛ и Б/Д. Микстизоляты, выделенные в сезоны 1980—1990 гг., были пассированы не более 3 раз (срок наблюдений) через мозг НБМ с подтверждением в РСК присутствия двух вирусов. Результаты идентификация вирусов Б/Д и ККГЛ в суспензиях мозга больных НБМ на уровне 3-го пассажа свидетельствовали о наличии двух вирусов в 12 из 17 исследованных проб (см. табл. 2). В суспензиях мозга НБМ, зараженных 5 микстштаммами, на уровне 3-го пассажа определяли антиген только вируса Б/Д. В 5 случаях титры антигена вируса ККГЛ были в 4—8 раз выше, чем вируса Б/Д. В 7 других случаях титры антигенов обоих вирусов составляли 1:10—1:80.

Краткая характеристика свойств вируса Б/Д представлена в табл. 3 на примере отдельных штаммов, выделенных в разные годы. Все изученные нами штаммы вируса Б/Д вызывали летальную инфекцию у НБМ, МБМ и ВБМ после внутримозгового и внутрибрюшинного заражения. Инкубационный период после первичного заражения составлял 7—8 сут, через 3—5 пассажей через мозг НБМ он составил 4—5 сут. Титры вируса в суспензиях мозга зараженных НБМ на уровне 3—5-го пассажей достигали 6,5 lg ЛД<sub>50</sub>/0,02 мл, 5,5 lg ТЦД<sub>50</sub>/0,1 мл и 6,0 lg БОЕ<sub>50</sub>/0,1 мл. Штаммы вируса Б/Д были чувствительны к действию жирорастворителей, не вызывали агглютинацию эритроцитов гуся при значениях pH в диапазоне от 5,2 до 7,6. В культуре клеток Vero-E6 отмечено размножение вируса Б/Д с развитием выраженного цитопатогенного действия (ЦПД), завершающегося полным разрушением клеток, под агаровым покрытием регистрировали колонии-бляшки, размеры которых в течение срока наблюдений увеличивались от 0,15 до 0,5 мм (см. табл. 3). Титры вируса Б/Д в культуральной жидкости зараженных культур клеток составляли 6,5—7,0 lg ТЦД<sub>50</sub>/1 мл. Сахарозоацетоновые антигены, приготовленные из мозга зараженных НБМ на уровне 3—5-го пассажей, имели титры от 1:80 до 1:1280. В сыворотках морских свинок, получивших не менее 3 инъекций вируса, выявлялись

комплемента связывающие антитела к вирусу Б/Д в титре от 1:32 до 1:1024.

Секвенирование двух штаммов Б/Д, изолированных в Астрахани, показало, что они наиболее генетически близки к прототипному штамму Баткен LEIV306K (гомология 95% по нуклеотидной последовательности и 99,4% по аминокислотной последовательности исследованных фрагментов гликопротеина и нуклеопротеина). От прототипного штамма 1313/61 вируса Дхори они отличаются на 17 и 6,5% по нуклеотидной и аминокислотной последовательности соответственно. При этом их отличие от штаммов вируса вида *Togotovirus*, принадлежащего тому же роду *Thogotovirus*, составляет 52—54% по нуклеотидной и 60—62% по аминокислотной последовательности (см. рисунок).

Антитела к вирусу Б/Д в титре 1:8—1:32 были найдены у 4—6,5% сельских жителей дельтовых районов области и у 1,2—6,3% обследованных домашних животных (коров). Следует отметить, что в пробах сыворотки крови коров ( $n=541$ ) из Ахтубинского района, полученных в мае 2009 г., были определены антитела к вирусам ККГЛ (1,1%) и Б/Д (2%); у 0,3% обследованных животных были обнаружены антитела к двум указанным вирусам.

Широкое распространение природно-очаговых микстинфекций, передающихся клещами, обусловлено закономерностью взаимоотношений различных возбудителей в организме переносчика и в экосистеме в целом [12]. Результаты 13-летнего мониторинга за очагом ККГЛ на территории Астраханской области показали, что высокая численность иксодовых клещей *H. marginatum marginatum*, как правило, сочетавшаяся с высокими показателями вирусофорности членистоногих, является одним из биотических факторов, оказывающих влияние на состояние активности очага ККГЛ. Эпизоотии среди диких млекопитающих — прокормителей неполовозрелых клещей могут приводить к депрессии численности клещей, в том числе и вирусофорных особей. За время наблюдения был отмечен 5-летний период (1983—1987) умеренного снижения спонтанной инфицированности клещей *H. marginatum marginatum* вирусом ККГЛ, который совпал или был результатом

Таблица 2. Характеристика микстизолятов вирусов ККГЛ и Б/Д

Изоляты	Год изоляции	Источник изоляции	Титр антигена вируса ККГЛ в суспензии клещей (ИФА)	Результаты исходного заражения НБМ		Результаты идентификации (РСК) вирусов в суспензии мозга НБМ (3-й пассаж)	
				число НБМ*	инкубация, сут	вирус ККГЛ	вирус Б/Д
К 117-147	1983	10♀♀	1:20	8/8	8	0	1:20
К 132-68	1983	10♀♀	1:20	10/10	6-8	0	1:40
К 132-225	1983	10♂♂	1:20	7/7	5-7	1:10	1:40
К 135-5	1983	9♂♂	1:80	8/8	6	1:40	1:20
К 159-55	1984	10♀♀	1:80	8/8	5-7	1:20	1:20
К 175-132	1985	10♂♂	1:80	2/10	7	1:40	1:20
К 192-119	1987	11♂♂	1:40	9/9	7-8	1:20	1:20
К 192-150	1987	10♂♂	1:640	8/8	7-8	1:320	1:40
К 192-207	1987	9♀♀	1:20	1/8	8	0	1:40
К 206-67	1988	10♂♂	1:640	9/9	7-8	1:320	1:40
К 206-105	1988	10♂♂	1:80	6/9	8	1:80	1:40
К 229-245	1989	9♀♀	1:160	7/9	7-8	1:320	1:40
К 251-59	1990	10♂♂	1:80	8/8	7	1:160	1:20
К 379-118	2005	10♀♀	1:1280	8/8	6-8	1:40	1:20
К 384-100	2006	10♂♂	1:80	9/9	8-9	0	1:40
К 384-101	2006	10♂♂	1:160	10/10	7	1:160	1:40
К 396-174	2008	1♀	1:160	8/8	4-7	0	1:40

\* Результаты исходного заражения НБМ: числитель — число заболевших и погибших НБМ, знаменатель — число зараженных НБМ.

Таблица 3. Краткая характеристика штаммов вируса Б/Д, выделенных из иксодовых клещей *Hyalomma marginatum marginatum* в очаге ККГЛ

Штаммы и год выделения	Источник выделения	Номер пассажи	Свойства штаммов			Титры антигенов из мозга НБМ (РСК)
			ЦПД, сут*	БОА (размер колоний, мм)**	агглютинация эритроцитов гуся	
К 251-55 (1990)	10♂♂	13	3-4	0,2-0,5	Нет	1:1280
К 379-106 (2005)	10♂♂	5	3-5	0,15-0,4	Нет	1:320
К 384-26 (2006)	7♀♀	6	3-5	0,15-0,4	Нет	1:640
К 396-174 (2008)	1♀	2	3-5	0,15-0,35	Нет	1:80
К 399-198 (2009)	1♀	1	3-6	0,15-0,4	Нет	1:40

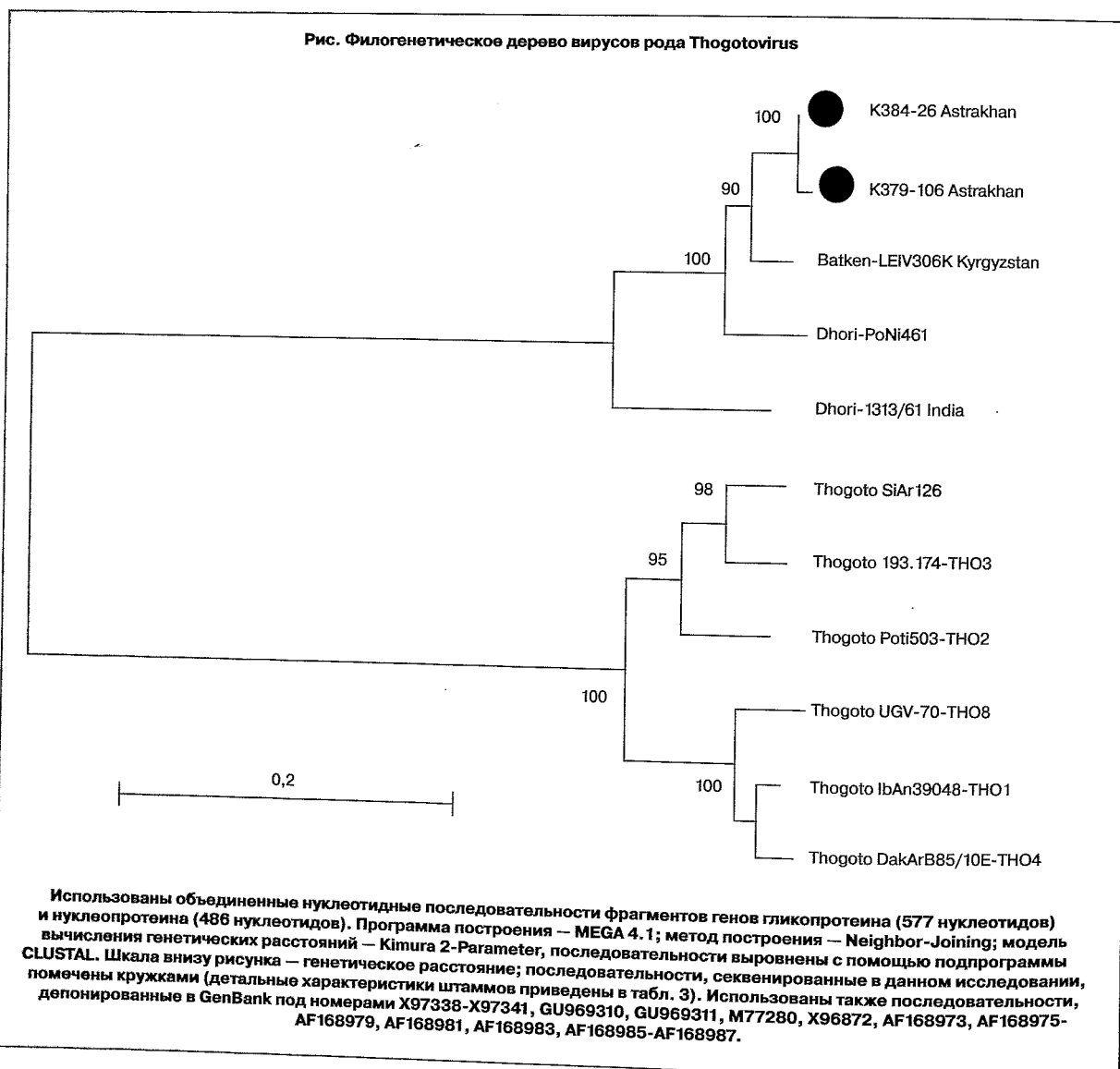
\* Сроки максимального ЦПД вируса на клетки Vero-E6; \*\* БОА — бляшкообразующая активность вируса.

резкого подъема уровня зараженности этих клещей вирусом Б/Д. Даже незначительные подъемы спонтанной инфицированности клещей вирусом Б/Д совпадали со снижением уровня зараженности этих членистоногих вирусом ККГЛ [1]. Феномен «ножниц» в динамике показателей инфицированности клещей *H. marginatum marginatum* вирусами ККГЛ и Б/Д предполагает «соперничество» этих арбовирусов в организме переносчика. Широкое распространение вируса Б/Д в очаге ККГЛ может оказаться важным фактором регулирования доли *H. marginatum marginatum*, спонтанно зараженных вирусом ККГЛ.

В связи с имеющимися данными о родстве вируса Б/Д с вирусом Дхори [13, 14] приводим краткую сравнительную характеристику этих агентов (табл. 4). Вирус Дхори впервые был выделен в Индии из клещей *Hyalomma dromedarii*, снятых с верблюдов в районе Дхори, область Кутч, штат Гуджарат. Антитела к вирусу Дхори были выявлены у местного населения, а также у лошадей [15].

Позже антитела к этому вирусу были определены в пробах сыворотки людей и домашних животных из 6 штатов и 1 союзной территории Индии [16]. Циркуляция вируса Дхори была зарегистрирована в Египте, Кении, Саудовской Аравии, Пакистане и Португалии [17-20]. Штаммы вируса Астра, выделенные в Астраханской области, Краснодарском крае, Азербайджане и Армении, агглютинировали эритроциты гуся и имели антигенные связи между собой и с вирусом Дхори [4, 5, 21-23]. В 2001-2007 гг. на юге России вирус Дхори был выделен от клещей *H. marginatum marginatum*, зайца-русака и большого баклана; антитела к этому вирусу обнаружены у жителей в дельте реки Кубань [6, 24, 25].

Прототипный штамм LEIV-306K вируса Баткен был выделен из имаго *H. plumbeum plumbeum*, снятых в апреле 1970 г. с овец в районе Баткен, Ошская область, Кыргызстан [26]. Этот вирус фильтровался через поры 0,22 мкм, содержал РНК, был чувствителен к действию эфира и дезоксихолата натрия, не агглю-

Рис. Филогенетическое дерево вирусов рода *Thogotovirus*

тинировал эритроциты гуся (см. табл. 4). Спустя 10 лет стало известно об изоляции вируса Баткен из иксодовых клещей, собранных в Узбекистане [27]. В 1988 г. было сообщено о результатах идентификации вирусных агентов, выделенных из иксодовых клещей, собранных в 1980—1984 гг. при обследовании очагов ККГЛ на территориях Астраханской области и Крыма. В опытах заражения НБМ был изолирован 51 штамм: 50 — из клещей, собранных в Астраханской области, и 1 — из клещей, собранных в Крыму. Эти штаммы вызывали летальное заболевание у НБМ, МБМ и ВБМ, были чувствительны к действию жирорастворителей, не агглютинировали эритроциты гуся, в своей структуре содержали РНК. В культуре клеток 6619-1, зараженных вирусом Баткен, через 72—96 ч отмечали деструкцию клеток, заканчивающуюся полным их разрушением. По результатам РСК выделенные штаммы имели между собой перекрестные антигенные связи и давали четкую положительную реакцию с анти-сывороткой к штамму LEIV-306K вируса Баткен

[3]. Позднее на основании данных серологических исследований, электронной микроскопии [13] и результатов молекулярно-биологического анализа [14] было установлено, что штамм LEIV-306K имеет родство с вирусом Дхори; согласно международной классификации ([www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy), [www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?version=2009](http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?version=2009)), они относятся к одному виду. Действительно, генетическое различие в группе штаммов Дхори, Баткен и Б/Д составляет порядка  $10,4 \pm 0,6\%$ , т. е. соответствует внутривидовому, в то время как их отличие от группы штаммов вида Тогота превышает 50% (см. рисунок). Однако результаты сравнительной характеристики свойств вирусов Дхори, Астра-Дхори и Б/Д, представленные в табл. 4, и выделение вирусов Б/Д в отдельную ветвь на филогенетическом дереве свидетельствуют о некоторых различиях между вирусами Дхори (и Астра-Дхори), с одной стороны, и вирусом Б/Д, с другой стороны. Имеются также данные об отсутствии гемагглютинирующей активности изолятов вируса Баткен, полученные

Таблица 4. Сравнительная характеристика вирусов Дхори, Астра-Дхори и Б/Д

Показатели	Вирус Дхори	Вирус Астра-Дхори	Вирус Б/Д
Год и место выделения, автор	1961, район Дхори, область Кутч, штат Гуджарат, Индия [15]	1965—1966, Астраханская область, РФ [5]	1974, район Баткен, Ошская область, Кыргызстан [26]
Источник выделения	<i>Hyalomma dromedarii</i>	<i>Hyalomma plumbeum plumbeum</i>	<i>Hyalomma plumbeum plumbeum</i>
Число выделенных штаммов	4 (Sp. 1313/61)	2 (Hр-9, Hр-320)	1 (LEIV-306K)
Способность фильтрации через фильтр Millipore, 0,22 мкм	Да	Да	Да
Чувствительность к дезоксихолату натрия и эфиру	Да	Да	Да
Способность агглютинировать эритроциты гуся	Да	Да	Нет (при pH 5,5—7,6)
Способность вызывать летальную инфекцию у НБМ, МБМ, ВБМ	Да	Да	Да
Инкубационный период, сут	2—3	5—7	5—7
Взаимодействие с культурами клеток	Неизвестно	ЦГД — нет (линия клеток ВНК-21)	Наличие бляшек (первичная культура фибробластов куриного эмбриона, клетки почек эмбриона человека)

разными исследователями в Крыму и Астраханской области РФ [3, 28], Кыргызстане [29], Азербайджане [13]. Приведенные выше сведения позволяют рассматривать группу штаммов Б/Д как подтип вида Дхори, отличный от штамма 1313/61.

Роль вирусов Дхори, Б/Д и Астра-Дхори в инфекционной патологии человека и животных пока неясна. Описаны клинические случаи заболевания, возникшие в результате лабораторного заражения вирусом Дхори, штамм 1313/61, вероятно, аэрогенным путем. Заболевание сопровождалось высокой лихорадкой, головными и мышечными болями, симптомами поражения ЦНС, лейкопенией. Клинические симптомы болезни регрессировали в течение 2—3 нед без каких-либо остаточных явлений, но у всех больных длительно (до 1—2 мес) сохранялся выраженный астенический синдром [30]. Следует отметить, что летальная инфекция, развивавшаяся после интраназального заражения взрослых мышей вирусом Дхори, также сопровождалась лейкопенией и тромбоцитопенией, резким повышением концентрации фактора некроза опухоли, интерлейкинов-1, 6, 10 и других провоспалительных цитокинов и хемокинов, поражением легких, печени, мозга [31]. Известно, что вирус Тогото, также переносимый иксодовыми клещами, способен вызвать лихорадку и/или менингоэнцефалит у человека [32—34].

Изучение очага ККГЛ, проведенное нами в Астраханской области в сезоны 1980—1990 и 2005—2009 гг., выявило интенсивную циркуляцию вируса Б/Д, что является благоприятным условием для появления микстизолятов. Единый переносчик и его прокормители создают условия для совместной циркуляции этих двух вирусов как в разных особях клещей, так и в одном членистоногом. В наших исследованиях изолят К 396-174, полученный из одной самки *H. marginatum marginatum*, содержал вирусы Б/Д и ККГЛ, что позволяет достоверно утверждать наличие микстинфекции. Другие 16 изолятов были выделены

из суспензий клещей этого же вида, содержащих по 9—10 экземпляров членистоногих. Не исключено, что вирусами Б/Д и ККГЛ были инфицированы разные особи клещей. В результате последующих пассажей через мозг НБМ такие изоляты стали микстизолятами, содержащими 2 вируса — ККГЛ и Б/Д, что подтверждено данными ИФА, РСК и ПЦР. Полученные нами данные позволяют предполагать в некоторых случаях невыгодные для вируса ККГЛ условия размножения в присутствии вируса Б/Д.

Таким образом, широкое распространение вируса Б/Д может оказывать двойственное влияние на инфекционную заболеваемость человека. С одной стороны, вирус сам потенциально способен вызывать заболевания, и это значит, что в дальнейшем адекватные методы, способные выявлять эту инфекцию, должны применяться для диагностики лихорадок и энцефалитов неясной этиологии на юге России и в Средней Азии. С другой стороны, не исключено, что присутствие вируса Б/Д в клещах и их прокормителях отчасти ограничивает циркуляцию более опасного вируса ККГЛ, что должно быть изучено в первую очередь в экспериментальных условиях.

## Литература

1. Смирнова С.Е. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка (этиология, эпидемиология, лабораторная диагностика). М. 2007.
2. Андросова С.В., Журавлев В.И., Мальков П.М. и др. Природные сочетанные очаги чумы, туляремии, риккетсиозов и арбовирусов на территории, обслуживаемой Астраханской противочумной станцией: Сборник науч. трудов «Природно-очаговые, особо опасные инфекции на юге России, их профилактика и лабораторная диагностика». Астрахань. 2001: 152—156.
3. Смирнова С.Е., Скворцова Т.М., Седова А.Г. и др. О вновь выделенных штаммах вируса Баткен. Вопр. вирусол. 1988; 3: 360—362.

4. Башкирцев В.Н. Природно-очаговые вирусные инфекции в Астраханской области (новые данные о вирусах Западного Нила, крымской геморрагической лихорадки и Астра: Автореф. дис. канд. мед. наук. М. 1971.
5. Бутенко А.М., Чумаков М.П. Выделение нового для СССР арбовируса «Астра» из клещей *H. plumbeum* и комаров *An. gurganus* в Астраханской области. *Вопр. мед. вирусол.* М. 1971; 2: 111—112.
6. Львов Д.Н., Джаркенов А.Ф., Аристова В.А. и др. Изоляция вирусов Дхори (*Orthomyxoviridae*, *Thogotovirus*) и Крымской-Конго геморрагической лихорадки (*Bunyaviridae*, *Nairovirus*) от зайца (*Lepus europaeus*) и собранных с него клещей *Hyalomma marginatum* в средней зоне дельты Волги, Астраханская область, 2001 г. *Вопр. вирусол.* 2002; 4: 32—36.
7. Смирнова С.Е., Караванов А.С., Зимина Ю.В. и др. Изучение вирусофорности клещей — переносчиков возбудителя Крымской геморрагической лихорадки. *Мед. Паразитол.* 1991; 1: 32—34.
8. Смирнова С.Е., Карань Л.С., Платонов А.Е. и др. Циркуляция вируса крымской-конго геморрагической лихорадки в районах северной границы ареала этой инфекции на территории Республики Казахстан. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2009; 5: 42—47.
9. Карань Л.С., Шинулин Г.А., Платонов А.Е. Лабораторная диагностика Крымской геморрагической лихорадки методом полимеразной цепной реакции. *Клин. лаб. диагн.* 2003; 10: 50—54.
10. Выявление циркуляции арбовирусов. Методы вирусологических и серологических исследований. Итоги науки и техники. Сер. «Вирусология». М. 1991: 25.
11. Sunaga H., Taylor R.M., Henderson J.R. Comparative sensitivity of viruses to treatment with diethyl ether and sodium desoxycholate. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 1960; 9: 419—424.
12. Коренберг Э.И. Комплексный подход к изучению и профилактике инфекций, передающихся иксодовыми клещами. *Вестн. РАЕН.* 2002; 2(3): 19—23.
13. Скворцова Т.М., Кондрашина Н.Г., Громашевский В.Л. и др. Новые данные о циркуляции вируса Баткен и определение его места в систематике вирусов. *Итоги науки и техники. Сер. «Вирусология».* М. 1991; 24: 23—24.
14. Frese M., Weeber M., Weber F. et al. Mx1 sensitivity: Batken virus is an orthomyxovirus closely related to Dhori virus. *J. Gen. Virol.* 1997; 78 (10): 2453—2458.
15. Anderson C.R., Casals J. Dhori virus, a new agent isolated from *Hyalomma dromedarii* in India. *Indian J. Med. Res.* 1973; 61(10): 1416—1420.
16. Shanmugam J., Smirnova S.E., Chumakov M.P. Presence of antibody to arboviruses of the Crimean Haemorrhagic Fever-Congo (CHF-Congo) group in human beings and domestic animals in India. *Indian. J. Med. Res.* 1976; 64 (10): 1403—1413.
17. Al-Khalifa M.S., Diab F.M., Khalil G.M. Man-threatening viruses isolated from ticks in Saudi Arabia. *Saudi Med. J.* 2007; 28(12): 1864—1867.
18. Darwish M.A., Hoogstraal H., Roberts T.J. et al. A seroepidemiological survey for Bunyaviridae and certain other arboviruses in Pakistan. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1983; 77 (4): 446—450.
19. Filipe A.R., Calisher C.H., Laznick J. Antibodies to Congo-Crimean haemorrhagic fever, Dhori, Thogoto and Bhanja viruses in southern Portugal // *Acta Virol.* 1985; 29(4): 324—328.
20. Williams R.E., Hoogstraal H., Casals J. et al. Isolation of Wanowrie, Thogoto, and Dhori viruses from *Hyalomma* ticks infesting camels in Egypt. *J. Med. Entomol.* 1973; 10(2): 143—146.
21. Баннова Г.Г., Сарманова Е.С., Караванов А.С. и др. Изоляция вируса Дхори-Астра от клещей *H. plumbeum*, собранных с коров в Краснодарском крае СССР. *Медицинская вирусология: Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР.* М. 1974; 22 (2): 162—164.
22. Семашко И.В., Матевосян К.Ш., Чумаков М.П. и др. Выделение вируса Дхори из клещей *Dermacentor marginatus* в Армянской ССР в 1973 году. *Медицинская вирусология: Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР.* М. 1974; 22 (2): 61—64.
23. Семашко И.В., Чумаков М.П., Сафаров Р. и др. Изоляция и идентификация штаммов вируса крымской геморрагической лихорадки и вируса Дхори из клещей *Hyalomma plumbeum plumbeum*, собранных в Азербайджанской ССР. *Медицинская вирусология: Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР.* М. 1974; 22 (2): 57—60.
24. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В. и др. Серологический мониторинг арбовирусных инфекций в дельте реки Кубань (данные 2006—2007 гг.). *Вопр. вирусол.* 2008; 4: 30—35.
25. Яшуков К.Б., Щелканов М.Ю., Львов С.С. и др. Изоляция вирусов гриппа А (*Orthomyxoviridae*, *Influenza A virus*), Дхори (*Orthomyxoviridae*, *Thogotovirus*) и болезни Ньюкасла (*Paramyxoviridae*, *Avulavirus*) на острове Малый Жемчужный в северо-западной части акватории Каспийского моря. *Вопр. вирусол.* 2008; 3: 34—38.
26. Lvov D.K., Karas F.R., Tsyarkin Yu.M. et al. Batken virus, a new arbovirus isolated from ticks and mosquitoes in Kirghiz S.S.R. *Arch. Gesamte Virusforsch.* 1974; 44(1): 70—73.
27. Мелиев А.М., Шермухамедова Д.А., Сидорова Г.А. и др. Изоляция вируса Баткен от иксодовых клещей *H. plumbeum turanicum* в Кашкардарьинской области Узбекистана. *Арбовирусы. Тезисы докладов пленума Всесоюзной проблемной комиссии.* Таллин. 1984: 23—24.
28. Маркешин С.Я. Изучение очагов клещевого энцефалита, геморрагической лихорадки с почечным синдромом и крымской-Конго геморрагической лихорадки в Крыму: Автореф. дис. канд. мед. наук. М. 1994.
29. Карась Ф.Р. Итоги изучения арбовирусных инфекций в Киргизии. Актуальные вопросы экологии арбовирусов в Киргизии: Сборник научных трудов. Фрунзе. 1981: 6—29.
30. Бутенко А.М., Лецинская Е.В., Семашко И.В. и др. Вирус Дхори — возбудитель заболевания человека. Пять случаев лабораторной инфекции. *Вопр. вирусол.* — 1987; 6: 724—729.
31. Li G., Wang N., Guzman H. et al. Dhori virus (*Orthomyxoviridae*: *Thogotovirus*) infection of mice produces a disease and cytokine response pattern similar to that of highly virulent influenza A (H5N1) virus infection in humans. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2008; 78(4): 675—680.

32. *Львов Д.Н., Колобухина Л.В.* Тоготовирусные энцефалиты Медицинская вирусология: руководство / Под ред. Д.К.Львова. М. 2008: 571—572.
33. *Dobler G.* Arboviruses causing neurological disorders in the central nervous system. Arch. Virol. 1996; 11: 33—40.
34. *Moore D.L., Causey O.R., Carey D.E.* et al. Arthropod-borne viral infections of man in Nigeria, 1964—1970 Ann. Trop. Med. Parasitol. 1975; 69(1): 49—64.

Поступила 03.03.11

### Сведения об авторах:

**Караь Людмила Станиславовна**, науч. сотр. лаб. эпидемиологии природно-очаговых инфекций ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

**Колясникова Надежда Михайловна**, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов, Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН

**Рыбкин Владимир Семенович**, д-р. мед. наук, проф., зав. каф. общей гигиены, ГОУ ВПО Астраханская государственная медицинская академия

**Платонов Александр Евгеньевич**, д-р. биол. наук, проф., зав. лаб. эпидемиологии природно-очаговых инфекций, ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

