

Памяти
Виталия Дмитриевича Белякова (1921–1996),
выдающегося советского и российского
ученого-эпидемиолога, основателя теории
саморегуляции паразитарных систем

DOI: 10.24412/2074-5036-2023-1-12-19

УДК: 578.4:616-022.39

Ключевые слова: бешенство, экология вируса, паразитарная система, трансгостальный траффик

Key words: rabies, virus ecology, parasitic system, transhostal shifts

^{1,2}Макаров В. В., ³Барсуков О. Ю., ¹Барсуков Ю. И., ⁴Домский И. А.

ЭКОДИНАМИКА БЕШЕНСТВА ECODYNAMICS OF RABIES

¹ФГБУ «Центр ветеринарии».

Адрес: 129344, г. Москва, ул. Лётчика Бабушкина, д. 20

¹FGBU "Center of Veterinary".

Address: 129344, Moscow, Lyotchika Babushkina str., 20

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

²Peoples' Friendship University of Russia.

Address: 117198, Moscow, st. Miklukho-Maklaya, 6

³Областная ветеринарно-санитарная станция.

Адрес: 140009, Московская область, г. Люберцы, ул. Инициативная, д. 46

³Regional Veterinary and Sanitary Station.

Address: 140009, Moscow Region, Lyubertsy, st. Initiativnaya, 46

⁴ФГБНУ «ВНИИ охотничьего хозяйства и звероводства им. профессора Б. М. Житкова».

Адрес: 610000, Киров, ул. Преображенская, д. 79

⁴FGBNU "VNII for hunting and fur farming named after professor B. M. Zhitkov".

Address: 610000, Kirov, Preobrazhenskaya str., 79

В. В. Макаров, доктор биологических наук, профессор, vvm-39@mail.ru

V. V. Makarov, Doctor of Biological Sciences, Professor, vvm-39@mail.ru

О. Ю. Барсуков, ветеринарный врач, начальник противоэпизоотического отдела

O. Yu. Barsukov, Veterinarian, Head of the Anti-epizootic Department

Ю. И. Барсуков, кандидат ветеринарных наук, директор

Yu. I. Barsukov, PhD of Veterinary Sciences, Director

И. А. Домский, доктор ветеринарных наук, профессор, член-корреспондент РАН

I. A. Domsy, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences

Аннотация. Паразитосистемные отношения вируса бешенства (RABV) связаны с видами-хозяевами, как правило, отрядов Carnivora и Chiroptera. Вместе с тем хищники и рукокрылые далеко не всех видов являются резервуарами, и существуют потенциальные резервуары вне этих таксонов. Новые паразитохозяйинные ассоциации с формированием новых вариантов паразитарных систем возникают из-за случайных, исторически редких траффиков RABV в популяции других видов. Многочисленные случаи межвидовой передачи инфекции в большинстве сопровождаются неудачными результатами (экологическими или эпизоотическими тупиками). Тем не менее некоторое количество заражений приводит к трансмиссии RABV среди вида-реципиента. Несмотря на универсальную чувствительность к RABV всех млекопитающих и потенциальную предрасположенность к восприимчивости многих видов, истинными паразитосистемными хозяевами, обеспечивающими укоренение инфекции в экологическом и эпизоотологическом контексте, могут быть представители только нескольких таксонов, внутривидовые особенности которых соответствуют вполне определенным детерминантам. Исходный этап естественно-исторической смены хозяина RABV определяется исключительно экологическими факторами, которые обеспечивают изначальные «технические» возможности для межвидовой экспозиции и передачи инфекции. Различные стратегии персистенции у хозяев разных видов и фенотипические различия между вариантами RABV свидетельствуют о важной роли генетической пред- и постадаптации вируса к экологическим факторам хозяина. Очевидно, что проблема экодинамики бешенства и межгостального траффика далека от решения. Видовое многообразие

млекопитающих, вовлекаемых в эпизоотический процесс на территории РФ, прежде всего сельскохозяйственных и мелких домашних животных, регистрация инцидентов среди автохтонных летучих мышей и в целом отношение как к пренебрегаемой инфекции делает актуальной проблему экодинамики бешенства в национальном масштабе.

Summary. *The parasitic system relationship of rabies virus (RABV) is associated with host species in the main the orders Carnivora and Chiroptera. At the same time predators and bats are by no means reservoirs of all species and there are potential reservoirs outside these taxa. New parasitic host associations with the formation of new variants of parasitic systems arise due to random, rare historical traffic of RABV in the population of other species. Numerous cases of cross-species transmission of infection are mostly accompanied by unsuccessful results (ecologic or epizootic deadlocks). However a certain number of infections result in the transmission of RABV among the recipient species. Despite the universal sensitivity to RABV of all mammals and the potential predisposition to susceptibility of many species only a few taxa can be true parasite systemic hosts that ensure the rooting of the infection in the ecological and epizootological context the intraspecies features of which meet quite specific requirements. The initial stage of the natural historic shifts of the RABV host is determined solely by environmental factors that provide the initial "technic" opportunities for cross-species exposure and transmission of infection. Different persistence strategies in hosts of different species and phenotypic differences between RABV variants suggest an important role for genetic pre- and post-adaptation of the virus to host environmental factors. Obviously, the problem of the ecodynamics of rabies and between host traffic is far from being solved. The species diversity of mammals involved in the epizootic process on the territory of the Russian Federation primarily agricultural and small domestic animals the registration of incidents among autochthonous bats and in general the attitude as a neglected infection makes the problem of rabies ecodynamics on a national scale relevant.*

Термин «экодинамика», примененный в настоящей работе [25], – логический эквивалент филодинамике, относительно новой области знаний и исследований, предметом которой служат изменчивость и разнообразие организмов, прежде всего возбудителей инфекционных болезней, связывающие генетические, эволюционные и эпидемиологические явления. В отличие от филогении и филогенеза как исторического развития неопределенной продолжительности, филодинамика рассматривает современный период и текущие процессы и механизмы, лежащие в основе эмерджентности новых, радикально меняющихся, реэмерджентных инфекций и возбудителей, их возникновения, распространения, прогнозирования; терминологический элемент «-динамика» ставит на этом акцент [1, 14]. Объектом экодинамики являются экологические процессы, прежде всего биосистемные вариации и превращения паразитохозяинных отношений, имеющие эпидемиологическое значение. Целью настоящей работы является предварительный анализ проблемы бешенства в этом контексте на этапе новейшей естественной истории инфекции.

Вирус бешенства (RABV) способен поражать всех млекопитающих ввиду универсальности ворот инфекции — нервно-мышечных синапсов, несущих никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, в любой точке поверхности тела животного [11, 22]. Однако циркуляция в рамках паразитосистемных отношений связана с видами-хозяевами, как правило, отрядов Carnivora и Chiroptera. Вместе с тем хищники

и рукокрылые далеко не всех видов являются резервуарами, и существуют потенциальные резервуары вне этих отрядов. Факторы, влияющие на потенциальную компетентность резервуара, которые ограничивают распространение паразита среди случайно инфицированных млекопитающих негостальных видов и предотвращают «освоение» вариантами от хозяина одного вида хозяев других видов, мало изучены, хотя и представляют чрезвычайный эпидемиологический интерес.

Принято считать, что новые паразитохозяинные ассоциации с формированием новых вариантов паразитарных систем возникают из-за случайных, исторически редких трафиков RABV в популяции других видов, за которыми должна следовать преимущественно внутривидовая передача и укоренение. Такое межвидовое явление осуществляется согласно вполне логически определенной стадийности (рисунок) [17]:

- стадия I – должна быть обеспечена пространственная, временная и прочая экологическая экспозиция хозяина-донора RABV и предполагаемого нового хозяина-реципиента;
- стадия II – RABV должен заразить нового хозяина-реципиента с развитием полноценного инфекционного процесса (явление организменного уровня);
- стадия III – первичная инфекция должна привести к дальнейшей трансмиссии особям того же вида;
- стадия IV – такая инфекция и трансмиссия должны быть сохранены с переходом в эпизо-

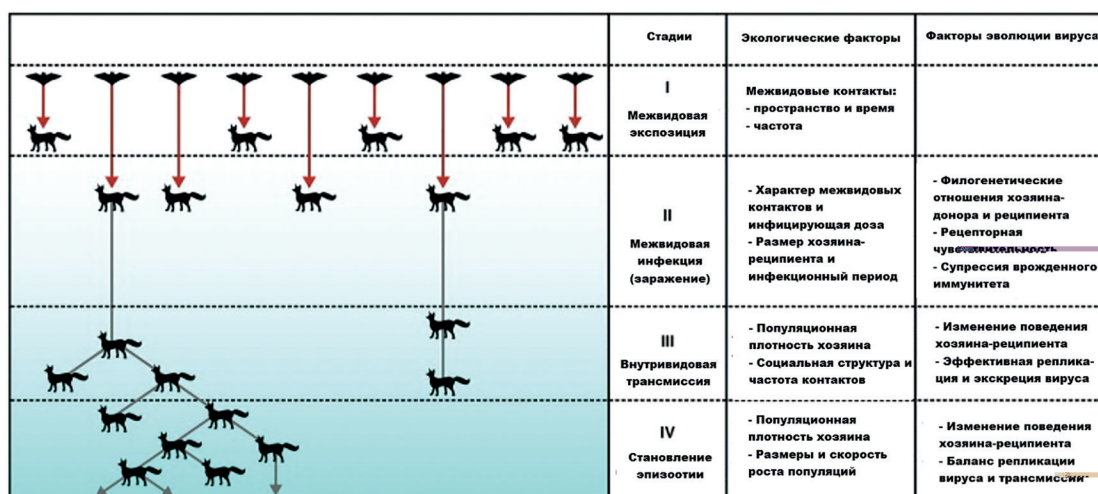


Рис. 1. Общая схема постайдного формирования новой паразитарной системы бешенства с гостальным вектором «летучие мыши → собаки»: экологические и эволюционные факторы [17].

отический процесс (явление популяционного уровня).

Как следует из приведенной схемы, многочисленные случаи межвидовой передачи инфекции в большинстве сопровождаются неудачными результатами (экологическими или эпизоотическими тупиками). Тем не менее некоторое количество заражений приводит к трансмиссии RABV среди вида-реципиента. Еще реже формируется длительное сохранение и укоренение инфекции в популяции хозяина нового вида. В простейшем случае этот поэтапный результат межвидового трафика RABV определяется исключительно экологическими факторами (модель ecology only – «только экология») [17]. Такая стадийность трафика указывает также на необходимость последовательной адаптации RABV к хозяину-реципиенту, чтобы обеспечить переход в следующую стадию. Этот универсальный эволюционный механизм прогрессивного сужения числа «успешных» конвариантов полностью соответствует требованиям стабилизирующего отбора И. И. Шмальгаузена [8].

Недавние всесторонне аргументированные примеры включают занос бешенства собачьего экотипа в популяцию находящихся под угрозой исчезновения эфиопских шакалов,¹ спасенных в 2003–2004 гг. от полного вымирания с помощью парэнтеральной антирабической вакцинации, выделение от летучих мышей, скуссов, серых лисиц RABV видоспецифичных генотипов и связанного с ними бешенства у животных иных видов в США [5, 12, 18, 20, 21, 22].

Растущую угрозу для здоровья людей представляет бешенство китайского барсука (*Melogale moschata*), который становится новым природным хозяином RABV, основным резервуаром и источником инфекции в Китае. Крупные эпизоотии среди этих животных на юго-востоке страны в 1994–1995, 2002–2004 и 2007–2008 гг. послужили стартом для становления масштабного нового нозоареала и тотального энзоотического неблагополучия. Поскольку в Китае до этого не было особых проблем с бешенством диких животных и не разрабатывались целевые вакцины, такое развитие ситуации было неизбежным, а угроза для здоровья населения – непосредственной (большинство инцидентов, зарегистрированных среди людей, вследствие контактов с китайским барсуком). Отсутствие связи и сотрудничества между Китайским центром по контролю и профилактике заболеваний, Министерством сельского хозяйства и службами дикой природы сделало положение значительно более сложным, чем контроль бешенства собак. Согласно сравнительному генетическому анализу циркулирующий в популяциях китайского барсука экотип RABV является результатом межвидового трафика от собак [16, 22, 26].

Исключительный интерес представляют эндемичный независимый цикл рабической инфекции на территории Бразилии в парадоксальном резервуаре – нечеловеческих приматах-мартышках (*Cercopithecidae*) – с высоким риском заражения людей и зарегистрированной передачей бешенства не-

¹Эфиопский шакал, эфиопский красный волк (*Canis simensis*) – один из редчайших представителей семейства псовых, исчезающий вид.

посредственно людям (не менее 19 случаев заболевания людей в 1990–2016 гг.), а также самостоятельные циклы среди домашних собак, лисиц автохтонных видов и летучих мышей-вампиров [13, 15, 19].

Еще более парадоксально уникальное бешенство антилоп куду (*Tragelaphus strepsiceros*) в Намибии 1977–1983 гг., когда произошли два эпизоотических пика с высокой инцидентностью и в течение пятилетия погибло 50 тысяч животных. Поскольку бешенство – облигатно спорадическая инфекция, возникло подозрение, что горизонтальная передача происходит среди куду и что эпизоотия в их намибийской популяции поддерживалась вне зависимости от циклов среди плотоядных, несмотря на взаимное зоографическое перекрытие ареалов. С помощью филогенетического анализа RABV такое заключение было подтверждено с установлением хозяйинной специфики генотипа вируса, выделенного от куду. Принципиально важно, что популяционная восприимчивость куду к бешенству была обусловлена не тривиальным путем трансдермального заражения при укусах, а трансмукозальным проникновением вируса ввиду высокой концентрации инфекционного агента в слюне больных животных-источников и необычной чувствительности эпителия слизистых оболочек рта и носа реципиентов. Факторами эпизоотического риска явилось непропорциональное увеличение популяции куду перед эпизоотией в ответ на благоприятные условия. Их социальное поведение, т. е. групповое поедание акаций, шипы которых вызывают повреждения ротовой полости, а также выделение вируса в относительно высоких титрах со слюной инфицированных животных создали условия для независимой внутривидовой передачи RABV после первоначального заражения от тривиальных источников (плотоядных) [23, 24].

В числе прочего важно предположение о возможном расширении адаптационных способностей RABV, обоснованное установлением

географически дискретных случаев заражения человека от животных-источников самой необычной видовой принадлежности [21]. По данным Г. Н. Сидорова и др. [7], «заболеваемость людей бешенством-гидрофобией в Российской империи, СССР и РФ на протяжении пяти веков происходила при контактах с млекопитающими 21 вида (таксона) (5,5 % видового состава для всей страны). 81–100% случаев приходилось на собак, лисиц, кошек, волков, енотовидных собак (1,3 % видового состава). Остальные животные-источники инфекции (по убыванию) – корсак, песец, шакал, барсук, хорек, куница, бурый и белый медведи, белка, суслик, летучая мышь, крупный рогатый скот, свинья, коза, овца, лошадь. Вместе с тем не было случаев заражения людей от насекомых и зайцеобразных, и казуистически редко – от грызунов (только от белки и суслика)».

Несмотря на универсальную чувствительность к RABV всех млекопитающих и потенциальную предрасположенность к восприимчивости¹ многих видов, истинными паразитосистемными хозяевами, обеспечивающими укоренение инфекции в экологическом и эпизоотологическом контексте, могут быть представители только нескольких таксонов, внутривидовые особенности которых соответствуют вполне определенным детерминантам:

- это плотоядные животные – истинные хищники, существование которых происходит в формате своеобразной биосистемы «жертва – хищник», саморегулируемом симбиотическом взаимоотношении двух видов;
- эволюционно обеспеченные морфологическими, физическими, физиологическими, этологическими, психосоциальными и прочими возможностями реализации межвидовых и внутривидовых контактов в процессе питания, конкуренции и т.п. с травматическими последствиями (инъекционной передачи инфекции);
- в их числе важнейшие – облигатная агрессивность и зубной аппарат, способный глубоко повреждать покровы жертвы вплоть до нервно-мышечных синапсов (ворот инфекции при бешенстве);

¹Чувствительность и восприимчивость в эпидемиологии не синонимы. Первая означает способность организма ощущать внешний фактор и реагировать на него. В данном случае это состояние, при котором наивный организм животного не может противостоять внедрению, размножению и жизнедеятельности патогенных микробов и отвечает на это комплексом защитно-патологических реакций, проявляющихся в различных формах инфекции вплоть до инфекционной болезни (например, чувствительность лабораторных животных). Это соответствует организменному уровню инфекционного процесса, т. е. ограничено взаимоотношениями возбудителя и чувствительного организма. Восприимчивость как способность воспринимать, усваивать что-либо, в том же случае – симбиотическое понятие, способность устанавливать паразитосистемные отношения с хозяином на популяционном уровне. Несёт принципиально иную смысловую нагрузку, означая способность животных определенного вида выполнять роль экологической ниши для определенного возбудителя и функционировать в качестве соактанта образуемой таким образом экологически устойчивой паразитарной системы.

- мезохищники (хищники среднего ранга в середине трофического уровня), т. к. при прямом контакте мелких хищников с более крупным животным – источником заражения чрезвычайно мала вероятность их сохранения и участия в дальнейшей цепной передаче;

- со слабо выраженными неэволюционными барьерами физической защиты (например, толстая устойчивая к прокусам шкура может быть сильным препятствием транскутанного заражения);

- с биоэкологическими и фенологическими предпочтениями, обеспечивающими условия реализации инфекционного цикла «инфекционный процесс эпизоотический процесс» в системе «жертва – хищник», – оптимальной плотностью популяций (согласно принципу Олли, как низкая, так и чрезмерно высокая населенность являются лимитирующими факторами), скоплениями, миграциями, пищевым, репродуктивным поведением и иными общениями, метапопуляционными связями.

При этом следует учитывать сравнительно низкую эффективность инъекционного способа передачи инфекции в эпизоотическом смысле, что при бешенстве обуславливается целым рядом специфических факторов:

- экскрецией и концентрацией вируса исключительно в слюне;

- кратким периодом патологической и клинической агрессии бешеного животного — источника инфекции в случае острой инфекции (собачий экотип);

- низким уровнем экскреции вируса и зависимостью от провоцирующих воздействий при хронической инфекции (лисий экотип);

- анатомическими возможностями животного-источника для осуществления трансдермального заражения;

- «эффективным» укусом как физическим действием.

По данным эпизоотологических наблюдений, в современной ситуации по природно-очаговому бешенству в центре РФ шансы заражения при контакте с инфицированным животным составляли лишь 1 к 4 [2].

Реальность эпидемиологической роли перечисленных и иных возможных внутривидовых особенностей очевидна, исходя хотя бы из того, что многие группы млекопитающих – грызуны, копытные, даже крупные плотоядные банально заражаются от хозяев других видов, но сами, самостоятельно не поддерживают систематическую циркуляцию RABV и не участвуют в эпизоотическом процессе. Это указывает также на вероятность дополнительных внутренних физиологических, экологических и других барьеров для установления паразитох-

зийных отношений, которые невозможно преодолеть посредством вирусной эволюции.

Исходный этап естественно-исторической смены хозяина RABV (см. рисунок) согласно простейшей гипотетической модели ecology only определяется исключительно экологическими факторами, которые обеспечивают изначальные «технические» возможности для межвидовой экспозиции и передачи инфекции. К ним относятся макроэволюционные механизмы разной степени пространственной и хронологической эффективности, прежде всего безусловное перекрытие ареалов и даже биотопов, соответствие биоритмов участников межвидовых отношений и трафика, а также иные процессы их экологического перемешивания и изоляции (например, симбио- и аллобиотопия лисиц и енотовидных собак, суточные циклы для летучих мышей, сезонность для барсука и ежа, впадающих в зимнюю спячку). В этих случаях филогенетическая близость не имеет решающего значения, хотя родственные хозяева требуют меньшей вирусной адаптации (предпочтительная гостальность хищников). Важная роль при этом принадлежит различиям в степени ассоциации эковариантов RABV с восприимчивыми животными-донорами и реципиентами разной видовой принадлежности, прежде всего в эпизоотической эффективности межвидовых контактов [17]. А priori можно считать, что ведущее положение здесь занимают отдельные виды псовых (собаки, лисы) и рукокрылых.

В соответствии с учением Е. Н. Павловского о природной очаговости инфекций [6] при переходе паразита в популяции нового хозяина и установлении новых биосистемных отношений обязательно происходит его адаптация. Согласно каноническим представлениям измененные условия служат эффективным фактором адаптационной изменчивости путем всеобъемлющего положительного отбора движущей, направленной, а затем стабилизирующей формы по всему филогенезу оптимальных конвариантов из мобилизационного резерва генофонда эпизоотической («дикий») популяции, всегда неоднородного в результате нейтральных эволюционных процессов.

Это особенно важно применительно к РНК-геномным вирусам – большинству вирусов эукариот. В отличие от двуспиральных ДНК как универсального генетического материала всего живого мира, обладающих специализированным репаративным механизмом исправления мутационных ошибок, представители реалма Riboviria такой возможности не имеют. Вследствие этого РНК как геном, подверженный неизбежным ошибкам РНК-зависимой РНК-

полимеразы, накапливают до одной мутации за одну репликацию, что само по себе очень много, а при огромных размерах вирусных популяций внутри организма-хозяина и острых циклах репродукции обуславливает значительный количественный резерв конвариантов, мобилизуемых при необходимости, и способность к изменчивости и быстрой микро- и макроэволюции. При этом естественно, что скорость эволюции РНК-вирусов всегда на несколько порядков больше, чем у их хозяев [9, 14].

Однако однозначная роль мобилизационного резерва изменчивости маловероятна в случае RABV как полигостального паразита, существующего в разных хозяинных средах, для которого характерны лишь эпизодические вспышки положительного отбора, различные стратегии и пути эволюции во время адаптации к каждому новому хозяину, которые могли зависеть только от генотипа исходного вирусного варианта. Таким образом, для RABV должен существовать баланс предадаптивной внутривидовой изменчивости и эволюции $dN \leftrightarrow dS$,¹ который может формировать общую вероятность смены хозяина. Завершающий стабилизирующий отбор отражает уже благоприятную природу адаптивных изменений в новом хозяине, отмену ограничений, связанных с необходимостью репликации в клетках многих типов и поиском патогенетических мишеней, отсутствие сильного иммунного давления [17, 25].

Именно установленные в результате анализа полногеномного сиквенса сотен вариантов RABV широкомасштабные исторические закономерности межвидовой передачи и смены хозяина, молекулярный эволюционный анализ успешных межгостальных шифтов и фенотипические различия среди связанных с хозяином вирусных вариантов подтверждают роль адаптивной эволюции в создании новых резервуаров бешенства [12].

Об этом свидетельствуют различные стратегии персистенции у хозяев разных видов и фенотипические различия между вариантами RABV, которые могут отражать адаптацию вируса к факторам хозяинной экологии, таким как частота контактов, характер сезонной активности и др., для обеспечения устойчивой передачи (этапы III и IV на рисунке). Например, для изолятов, связанных с летучими мышами, показано общее увеличение инкубационного периода и периода заболеваемости как у мышей, так и у плотоядных животных, с уменьшением численности колоний летучей мыши-хозяина [18]. Такая же «тонкая

настройка» развития и клиники заболевания произошла при формировании природно-очаговой инфекции лисьего экотипа [10].

Аналогичным образом реализуется адаптация RABV к уменьшенным (или повышенным) возможностям трансмиссии в зависимости от естественной истории и поведения его хозяев разных видов. На молекулярном уровне вирусная эволюция внутри новых хозяев может быть облегчена обширной генетической изменчивостью, на которую может воздействовать положительный отбор [9, 14].

Если хозяинная адаптация действительно объясняет подобные фенотипические специализации вирусных вариантов, можно ожидать дальнейшего снижения способности полевых эпизоотических изолятов инфицировать другие виды или паттернов клинического заболевания у случайных хозяев, которые с меньшей вероятностью приведут к дальнейшим гостальным шифтам. Хотя, как установлено, вспышки у новых видов хозяев не всегда связаны со значительными генетическими изменениями RABV или вообще без них [17].

Подобный анализ общеизвестных успешных смен хозяина у плотоядных (например, от собаки при городском бешенстве к лисице в природных очагах) был бы очень полезен, чтобы определить, участвуют ли в этом как предтрансмиссионная, так и посттрансмиссионная адаптация RABV, что установлено сейчас при межвидовой передаче инфекции среди летучих мышей [25].

Из вышеизложенного следует, что одних только экологических факторов недостаточно для объяснения разнообразных механизмов смены хозяина RABV. После того, как адаптация произошла, паразитарная система поддерживается и соответствует экологическим паттернам вида-хозяина, которые обеспечивают широкие возможности для внутривидовой передачи, но гораздо меньшие – для межвидового траффика. Эта экологическая изоляция создает основу для стабилизации адаптивных изменений. Такой ход событий может обусловить серьезные последствия с появлением новых вирусов и инфекций. Увеличение количества резервуаров создает большие возможности для геномного пространства, увеличивает вероятность возникновения редких предварительно адаптированных конвариантов и в конечном результате потенциально приводит к «эффекту снежного кома» постоянно растущего числа патогенов. Как предадаптационная, так и постэмерджентная эволюция могут также объяснить очевидные ограничения хозяинных трансферов, несмотря на огромный

¹Материальная основа естественного отбора – соотношение синонимических (нонсенс, нейтральных) и несинонимических (миссенс) мутаций [Естественный отбор, 2017. <http://cag.nsu.ru/wp-content/uploads/2017/06/evolution07-17.pdf>].

потенциал быстрого генетического изменения РНК-геномных вирусов. Возможно, что многие потенциальные смены паразитосистемных хозяев (рисунок) были обречены с самого начала из-за неподходящей преадаптации исходного вируса [17, 25].

Очевидно, что проблема экодинамики бешенства и межгостального траффика далека от решения. Нет четкого представления относительно детерминант эффективных резервуаров RABV, таксономических масштабов филогенеза хозяев в связи с их появлением и укоренением, экологическими или физиологическими механизмами, составляющими эти барьеры (см. выше), генотипическими и фенотипическими возможностями вирусов для их преодоления. Появление новых, нетрадиционных резервуаров рабической инфекции (в Китае, Бразилии и др., см. выше) поднимает вопрос о том, насколько реальны эти явления, независимы от тривиальной гостальности плотоядных и каковы перспективы их эпидемиологического викариата.

Проблема межвидового траффика особо значима в связи с реализацией глобальной Программы “Zero by 30” и возлагаемыми надеждами на ее результаты [27]. Серьезные эмерджентные явления межвидового уровня с участием RABV в современных условиях – важная отличительная черта бешенства текущего периода с точки зрения ветеринарного, общественного здравоохранения и фаунистики [21, 22]. Глобальное искоренение гидрофобии человека, опосредованной преимущественно бездомными собаками, в целом проблему бешенства не решит, т. к. два десятка лиссавирусов (все с аналогичной RABV нейропатогенностью для млекопитающих и эпидемиологическим потенциалом) с «прогрессивным» ростом числа обнаруживаемых новых представителей этого рода формируют еще четыре топо- и типологически самостоятельных природно-очаговых паразитарных систем рабической инфекции и воздушно-наземный архетип паразитохозяинных отношений RABV с рукокрылыми в качестве резервуара [3].

В текущей ситуации с бешенством в РФ Программа “Zero by 30” не имеет отношения, поскольку экотип рабической инфекции в стране – природно-очагового характера с лисицей как безальтернативным паразитосистемным хозяином [2]. В современных условиях существование самостоятельных антропоургических циклов и очагов собачьего бешенства как «эпидемического моста» вряд ли реально по следующим причинам:

- все собаки как главный фактор антропоургической инфекции подлежат вакцинации (или, по крайней мере, должны подлежать), и в ориентировочных рандомизированных ис-

следованиях было показано, что в городских популяциях (в Москве) доля собак с протективным уровнем антирабических антител достигает 50 % [2];

- восприимчивость собак к современному эпизоотическому вирусу лисьего экотипа в 100 тыс. раз ниже (!) по сравнению с классическим уличным вирусом;

- клиническое течение лисьего бешенства у собак совершенно отлично от классического, без агрессивного компонента, и инъекционный (batscratch) способ передачи неосуществим в естественных условиях.

Однако видовое многообразие млекопитающих, вовлекаемых в эпизоотический процесс [7], прежде всего сельскохозяйственных и мелких домашних животных, регистрация инцидентов среди автохтонных летучих мышей и в целом отношение как к пренебрегаемой инфекции делает актуальной проблему экодинамики бешенства в национальном масштабе.

В этом контексте эпидемиологического викариата первостепенное внимание безусловно должно быть уделено постоянно регистрируемой в стране чрезвычайно высокой заболеваемости среди собак тупикового типа – противоестественному явлению для природно-очаговой инфекции, эпизоотологическому индикатору ее активности и свидетельству подверженности вовлечению собак в эти циклы высокой степени. Именно собака как объект, наиболее чувствительный к RABV и «эпидемический мост» к человеку, особенно бездомная, представляет серьезный потенциал для реверсии типа спилловер умеренно вирулентного вируса лисьего экотипа (природного) к высоковирулентному собачьему (городскому). Не меньшего внимания требует абсолютно игнорируемый наукой воздушно-наземный резервуар бешенства, несмотря на установленную инцидентность с участием рукокрылых и выявление среди них новых лиссавирусов.

Чтобы понять экодинамический и эволюционный потенциал возбудителя и инфекции в местной ситуации существует явная потребность в интенсивных исследованиях бешенства по всем возможным параметрам – достоверно регистрируемой инцидентности и ее видовой структуре, особенностям эпизоотического процесса (прежде всего внутри- и межвидовой передачи и пространственного распространения), клинической картине и патоморфологии, воспроизводства, этологии, фенологии, экологии не только паразитосистемного хозяина, но также случайно поражаемых животных прочих видов на неблагоприятной территории, и т. п. как отражения фенотипа эндемичного RABV. Необходимо

усиленное наблюдение и полевые исследования видов животных-потенциально нетрадиционных хозяев и экодинамическая реконструкция предполагаемых вариантов паразитарных систем, в первую очередь решение проблемы относительно гостальности енотовидных собак [4].

Характеристика генетических факторов и механизмов (пред- и возможная постадаптация) как второй составляющей экодинамики должна быть осуществлена на основе полногеномного секвенирования RABV с оценкой роли его постоянного разнообразия и отбора среди хозяев-доноров (лисицы и, возможно, летучих мышей) и реципиентов. Только синтез экологических, вирусологических и геномных исследований обеспечит многообещающий путь предвидения будущих событий в новейшей естественной истории бешенства на территории РФ.

Список литературы

1. Жебрун А. Б. Молекулярная, геномная, метаболомная эпидемиология: перспективы / А. Б. Жебрун // *Инфекция и иммунитет*. 2013, Т. 3, № 2. С. 105–106.
2. Макаров В. В. Бешенство: естественная история на рубеже столетий. / В. В. Макаров, А. М. Гулюкин, М. И. Гулюкин. М.: ЗооВетКнига, 2015, 121 с.
3. Макаров В. В. Новые особо опасные инфекции, ассоциированные с рукокрылыми. / В. В. Макаров, Д. А. Лозовой. Владимир: РУДН, ВНИИЗЖ; 2016. 160 с.
4. Макаров В. В. Бешенство енотовидных собак: Статистический анализ заболеваемости / В. В. Макаров, О. И. Сухарев, А. М. Гулюкин и др. // *Ветеринария*. 2009. № 6. С. 20–25.
5. Метлин А. Е. Комплекс средств и методов диагностики и борьбы с бешенством. Дисс. докт. вет. наук. / А. Е. Метлин. Владимир, ВНИИЗЖ, 2018, 445 с.
6. Павловский Е. Н. О процессах адаптации организмов к новым условиям существования в свободной и паразитарной жизни Е.Н. Павловский // *Журнал общей биологии*. 1959. Т. 20, № 5. С. 330–338.
7. Сидоров Г. Н. Изменение роли млекопитающих в заражении людей бешенством в России за исторически обозримый период в XVI–XXI веках / Г. Н. Сидоров, Е. М. Полещук, Д. Г. Сидорова // *Зоологический журнал*, 2019, том 98, № 4, с. 437–452.
8. Шмальгаузен И. И. Факторы эволюции. / И. И. Шмальгаузен. 2-е изд. М., 1968, 450 с.
9. Agol V. Emergency services of viral RNAs: repair and remodeling. / V. Agol, A. Gmyl // *Microbiol Mol Biol Rev* (2018) 82:e00067–17. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00067-17>.
10. Aubert M. Transmission et pathogénie chez le renard roux de deux isolats à dix ans d'intervalle du virus de la rage vulpine. / M. Aubert, J. Blancou, J. Barrat et al. // *Ann Rech Vétér*. 1991; 22:77–93.
11. Baer G. Rabies susceptibility and acetylcholine receptor. / G. Baer, J. Shaddock, R. Quirion et al. // *Lancet*. 1990; 335:664–665.
12. Bonnaud E. Comparison of intra- and inter-host genetic diversity in rabies virus during experimental cross-species transmission. / E. Bonnaud, C. Troupin, L. Dacheux et al. // *PLoS Pathog.*, 2019, 15(6): e1007799. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007799>
13. Favoretto S. The emergence of wildlife species as a source of human rabies infection in Brazil. / S. Favoretto, C. de Mattos, A. Campos et al. // *Epidemiol Infect*. 2013; 141:1552–1561.
14. Holmes E. C. Discovering the phylodynamics of RNA viruses / E. S. Holmes, B. T. Grenfell // *PLoS computational biology*. 2009. Т. 5. №. 10. С. e1000505.
15. Kotait I. Non-human primates as a reservoir for rabies virus in Brazil. / I. Kotait, R. Oliveira, M. Carrieri et al. // *Zoonoses Public Health*. (2019) 66:47–59. doi: 10.1111/zph.12527
16. Miao F. Emerging new phylogenetic groups of rabies virus in Chinese ferret badgers. / F. Miao, T. Chen, Y. Liu et al. // *Biomed Environ Sci*. 2018. 31(6):479–482.
17. Mollentze N. The role of viral evolution in rabies host shifts and emergence. / N. Mollentze, R. Biek, D. Streicker // *Current Opinion in Virology*. Volume 8, October 2014, P. 68–72. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2014.07.004>
18. Morimoto K. Characterization of a unique variant of bat rabies virus responsible for newly emerging human cases in North America. / K. Morimoto, M. Patel, S. Corisdeo et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996; 93:5653–5658.
19. Oliveira R. Rabies virus diversification in aerial and terrestrial mammals. Evolutionary Genetics / R. Oliveira, P. Brandão // *Genet. Mol. Biol*. 43(3). Apr-Jun 2020. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2019-0370>
20. Randall D. Rabies in endangered Ethiopian Wolves. / D. Randall, S. Williams, I. Kuzmin et al. // *Emerg Infect Dis*. 2004; 10:2217–2241.
21. Rohde R. Update on lyssaviruses and rabies: will past progress play as prologue in the near term towards future elimination? / R. Rohde, C. Rupprecht // *Faculty Reviews* 2020 9:(9) <https://doi.org/10.12703/b/9-9>
22. Rupprecht C. Lyssaviruses and rabies: current conundrums, concerns, contradictions and controversies [version 1; referees: 2 approved] / C. Rupprecht, I. Kuzmin, F. Meslin // *F1000Research* 2017, 6(F1000 Faculty Rev): 184 (doi: 10.12688/f1000research.10416.1)
23. Scott T. P. Complete genome and molecular epidemiological data infer the maintenance of rabies among kudu (*Tragelaphus strepsiceros*) in Namibia. / T. P. Scott, M. Fischer, S. Khaiseb et al. // *PLoS ONE*. 2013;8:e58739.
24. Scott T. Rabies in kudu (*Tragelaphus strepsiceros*). / T. Scott, R. Hassel, L. Nel // *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*. 2012 May-Jun;125(5-6):236–41. PMID: 22712421.
25. Streicker D. Viral host shifts: ecological dynamics, cross-species transmission and host adaptation in bat rabies. / D. Streicker. A diss. subm. grad. fac. of the University of Georgia, Athens, 2011.
26. Zhang S. Rabies in ferret badgers, southeastern China. / S. Zhang, Q. Tang, X. Wu et al. // *Emerg Infect Dis*. 2007, 15:946–949
27. ZERO BY 30. The Global Strategic Plan to end human deaths from dog-mediated rabies by 2030, Geneva, 2018.