

Вирусы и рукокрылые. Эпидемиологические особенности восприимчивости

В. В. Макаров, доктор биологических наук, профессор, vvm-39@mail.ru;
Российский университет дружбы народов, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Д. А. Лозовой, кандидат ветеринарных наук, lozovoy@mail.ru;
ВНИИ защиты животных, 600901, г. Владимир, мкр. Юрьевец

В статье рассматриваются важнейшие элементы системы «вирусы + рукокрылые» в отношении неординарной восприимчивости последних как паразитосистемных хозяев. Подробно описан и проинтерпретирован виром рукокрылых. Принципиально охарактеризованы паразитарные системы per se, патофизиология и инфекционный процесс. Большое внимание уделено факторам особой опасности истинных «bat born» вирусов – лиссавирусов паралитического бешенства летучих мышей, парамиксовирусов Хендра и Нипах, филовирюсов марбург- и эболавирусной болезнью, коронавирусов тяжелого острого и ближневосточного респираторного синдромов. В этом контексте обсуждается их полипатогенность, диверсификация, иммунная эвазия, гипервирулентность.

Ключевые слова: рукокрылые, вирусы летучих мышей, восприимчивость.

Рукокрылые предполагаются в качестве одной из приоритетных угроз для здравоохранения домашних животных и человека как криптотогенный фактор эмерджентности эпизоотий и эпидемий, наиболее многочисленный, относительно обособленный и малоизученный нозогенный природный резервуар эмерджентных инфекций. Именно рукокрылые служат резервуарами и источниками паралитического бешенства летучих мышей в Америке и Европе, таких особо опасных, ранее неизвестных науке заболеваний, как коронавирусный тяжелый острый респираторный синдром в Юго-Восточной Азии (2002–2003 гг.) и ближневосточный респираторный синдром (с 2012 г.), парамиксовирусные болезни Хендра и Нипах (1990-е гг.), чрезвычайно злокачественные, фатальные геморрагические филовирусные лихорадки Марбург и Эбола [3, 9, 12, 18, 20, 23].

Рукокрылых характеризует ряд уникальных биоэкологических обстоятельств их воздушно-наземного существования и определенная специфика зоографических, пространственных, социальных, физиологических и иных особенностей (многочисленность, высокая популяционная плотность, значительная продолжительность жизни), которые определяют своеобразие их взаимоотношений с возбудителями инфекций, главным об-

разом вирусами, и эпидемиологию вызываемых ими заболеваний [4, 6, 13, 17, 19].

В настоящем сообщении впервые в отечественной научной литературе обобщены и систематизированы патобиологические элементы системы «вирусы + рукокрылые», обуславливающие неординарную восприимчивость последних как паразитосистемных хозяев. Дана интерпретация такому важнейшему эпидемиологическому феномену, как особая опасность «bat born» вирусов и вызываемых ими инфекций.

Виром рукокрылых

Важным аспектом взаимоотношений вирусов с рукокрылыми является их широкий спектр и чрезвычайное многообразие (виром, виральность, viral richness) [7]. Вирусы более 15 семейств были выделены от рукокрылых 200 видов 12 семейств. По данным А. Luis et al. [18], с рукокрылыми ассоциирован 61 документально идентифицированный вирус, в пересчете на один биологический вид больше, чем у самого многочисленного отряда грызунов (у последних – 68 вирусов, но вдвое больше видов). Каждый год идентифицируются новые патогены, выделенные от летучих мышей. Наиболее содержательная в общем плане суммированная сводка по вирусному спектру отряда Chiroptera приведена в публи-

кации С. Calisher et al. [9], где 66 таксономически определенных вирусов и рукокрылые-источники их изоляции систематизированы по видовой принадлежности.

Серьезным свидетельством тезиса о чрезвычайном значении феномена повышенной виральности рукокрылых как глобального фактора эпидемической эмерджентности являются результаты изучения вирусного метагенома (вирома) у летучей лисицы (*Pteropus giganteus*) в Индии [6]. В контексте повторяющихся в последние годы вспышек хенипавирусной инфекции, где именно *P. giganteus* является уникальным природно-очаговым резервуаром, использован объективный метод эпидемиологического одномоментного исследования типа «разрез поперек». С помощью ПЦР с консервативным, вырожденным на уровне вирусных семейств праймером было обнаружено 55 вирусов девяти семейств, в подавляющем большинстве новых и неизвестных [6, 7].

Эта количественная характеристика вирома типа «разрез поперек» только одного (!) эпидемиологически значимого резервуарного вида в 2013 г. близка к общему количеству вирусов для всего отряда Chiroptera (до 1200 видов), зафиксированному до получения этих данных в упомянутых работах А. Luis et al. [18] и С. Calisher et al. [9]. [На основании экстраполяции этого результата на предполагаемую виральность всего мира млекопитающих сделан вывод, что вирусный метагеном последних может быть представлен по меньшей мере 320 000 (!!) неизвестных вирусов тех же девяти семейств].

Интенсивность распространения вирусов в популяциях рукокрылых (виральность отряда в целом) характеризуется достаточно репрезентативной выборкой – вирусопозитивными были более 70 их видов различной родовой принадлежности. Некоторые вирусы изолированы от единственного вида, другие – не менее чем от 14 видов, отдельные виды, например пальмовый крылан (*Eidolon helvum*) и нильский крылан (*Rousettus aegyptiacus*), были источниками до 12 различных вирусов [9, 18, 19].

Выявленный на этот период спектр вирусных изолятов от рукокрылых включает представителей многих таксономических категорий, однако они далеко не равнозначны с точки зрения эмерджентной эпидемической опасности для млекопитающих, включая человека, и могут быть соответствующим образом сгруппированы.

Во-первых, это хорошо известные по своим вирусологическим и эпидемиологическим характеристикам вирусы хантаан, чикунгунья, Синдбис, венесуэльского энцефалита лошадей, лихорадки долины Рифт, японского энцефалита, энцефалита Сан Луи, кьясанурской лесной болезни, гриппа А и некоторые другие, преимущественно трансмиссивные и природно-резервуарной принадлежности, имеющие определенные собственные ареалы нозологически самостоятельных болезней диких, домашних млекопитающих и человека. Вирусы этой группы являются соактантами собственных эволюционно сложившихся, устойчивых паразитарных систем, не нуждающихся в дополнительных паразитосистемных элементах и кофакторах эпидемий и эпизоотий. Они, вероятно, «вовлекают» рукокрылых в свои циклы естественным, случайным образом, в числе прочих многочисленных диких животных, птиц и даже холоднокровных сообитателей в природных очагах-биоценозах, без эпидемических последствий. [Подобная полигостальная «неразборчивость» свойственна большинству возбудителей-соактантов паразитарных систем открытого трехчленного сложного типа. Согласно В. А. Пшеничнову и др. [4], многочисленными исследованиями по экологии вирусов однозначно установлено, что большинство природно-очаговых арбовирусов в ареалах своего распространения изолируются от биоценотически близких животных различных видов: например, вирусы американских энцефалитов обнаружены у многих десятков теплокровных, холоднокровных животных и птиц, т. е. всего множества прокормителей поликсенных комаров-переносчиков.]

Вторая составляющая ассоциации «вирусы + рукокрылые» включает различные экзотические арбовирусы родов *флави-* (>15, самые многочисленные), *бунья-*, *орби-*, другие рабдовирусы, кроме рода *лисса-*, и даже пикорна-, астро- и герпесвирусы. Это наименее известные вирусы, связь которых с рукокрылыми сводится к уровню случайных находок. Их эпидемиологическое значение по крайней мере минимально, а эмерджентная «перспектива» пока ни на чем не основана. Характерно, что за редким исключением источниками их изоляции, так же как и вирусов первой группы, оказались рукокрылые единственных видов [9, 19, 25].

Сюда же можно отнести сотни и тысячи вирусных геномов, выявленных по данным метагеном-

ного анализа в образцах фекалий насекомоядных летучих мышей в Китае, США, Европе, связанных с вирусами эукариотов (млекопитающих, растений, грибов) и даже фагами; однако большинство их относилось к вирусам насекомых, что, очевидно, обусловлено случайной контаминацией хозяев в связи с их рационом. При этом никаких известных патогенов человека выявлено не было [13, 14, 16].

Наконец, третья, уже особо опасная группа включает возбудителей состоявшихся в ходе новейшей истории эмерджентных, с тяжелейшими фатальными последствиями, эпидемических и эпизоотических явлений, где участие ассоциаций «вирусы + рукокрылые» явилось критическим фактором, – истинных «*bat born*» инфекций. В хронологической последовательности первых регистраций (возникновений) это:

- филовирусы-возбудители марбургвирусной и эболавирусной болезней (Центральная Африка, 1967 и 1976 гг., соответственно),
- парамиксовирусы болезни Хендра (Австралия, 1994), Менангле (Австралия, 1997), Нипах (Малайзия, 1998) и хенипавирусной инфекции (Индия и Бангладеш, 2001),
- коронавирусы тяжелого острого респираторного синдрома – «атипичной пневмонии» (южные районы Китая, 2002–2003) и ближневосточного респираторного синдрома (ОАЭ и другие страны Ближневосточного региона, 2012).

Сюда, несомненно, относятся лиссавирусы – возбудители паралитического бешенства летучих мышей, передающегося крупному рогатому скоту, другим животным и человеку (Южная и Северная Америка, косвенные факты известны с самого начала колонизации, первый случай документально установлен в 1911 г.; Европа, первый случай в Германии, 1954 г.; Австралия, 1996 г.) [3, 7].

Именно вирусы этой ограниченной группы, наиболее активно связанные с рукокрылыми многих видов (особенно лиссавирусы), и обусловленные ими эмерджентные ситуации в многочисленном вирусном спектре представляют в настоящее время приоритетную угрозу животным и человеку. Положение значительно усугубляется практической неосуществимостью контроля эпизоотических процессов в популяциях рукокрылых, невозможностью истребительных мер в связи с их важной ролью в экосистемах, биотопической недоступностью и т. п. [7, 12, 26] по сравнению хотя бы с общеизвестным успехом искорене-

ния природно-очагового бешенства в Западной Европе с помощью оральной вакцинации лисиц и блокирования тем самым критического резервуара инфекции.

В связи с изложенным, популярная среди зарубежных специалистов концепция, утверждающая, что «одно только разнообразие видов летучих мышей вместе с их распространенностью по земному шару является фактором биологического разнообразия их патогенов» (концепция «*viral richness*») [9, 18, 25], представляется мало обоснованной. Очевидно, нет смысла переоценивать описанную выше виральность и с точки зрения перспектив лоймопотенциала феномена – многообразие и многочисленность вирусов, ассоциированных с рукокрылыми в природных биотопах, по разным причинам, в том числе далеким от эпидемиологических, рассматривается как чисто статистическое явление.

Последняя группа особо опасных «*bat born*» вирусов четырех родов и без того, с учетом наблюдающейся непредсказуемости данного резервуара и нереальности его контроля, «незаменимости» рукокрылых в эко- и агросистемах и т. п., полностью компенсирует чрезвычайно опасную эпидемическую и эпизоотическую нозогенность рукокрылых.

Паразитарные системы «вирус + рукокрылые»

Все связанные с рукокрылыми вирусные болезни – типичные природно-очаговые инфекции в полном соответствии с канонами учения Е. Н. Павловского. Их сбалансированные инфекционные паразитарные системы могут быть охарактеризованы как простые, замкнутые, двучленные. Паразитосистемными хозяевами возбудителей являются рукокрылые отдельных видов, нозогеографическое распространение инфекций полностью совпадает с ареалом последних в различных регионах мира [12, 26].

В эпидемиологическом контексте эти системы представляют естественный резервуар инфекций, где в соответствии с экологическим смыслом *резервации* устанавливается паразитосистемный, преимущественно бессимптомный баланс «вирус + хозяин» с формированием бесконечной природно-очаговой эндемии. Это симбиотическое состояние взаимной толерантности динамично и подвержено воздействию различных объективных факторов (климат, обилие пищи, антропо-

погенные вмешательства и т. п.) – внешних механизмов саморегуляции паразитарной системы по В. Д. Белякову [1]. При возникновении дисбаланса в пользу хозяина и росте его популяции, в свою очередь, активируются внутренние, индигенные регуляторы, прежде всего скрытые эпидемические процессы. Согласно общей динамике функционирования природно-очаговых паразитарных систем такие инфекции в случаях активации могут «выходить» за пределы сбалансированных циклов и распространяться прямо или опосредованно на других, нерезервуарных восприимчивых животных и человека.

Биотопическое распределение и образ жизни рукокрылых способствуют «успешному» развитию среди них патологии популяционного уровня – эпизоотических процессов и формирования паразитарных систем. Чрезвычайно высокая концентрация восприимчивого населения как в местах обитания в покое (летний дневной сон, зимняя спячка), где плотность может достигать 3000 экз./кв. м (на примере бразильского складчатогуба *Tadarida brasiliensis* [10]), так и в процессе добычи корма (охота), и высокая территориальная мобильность (активно используемые перекрывающиеся пространственные ресурсы и сезонные миграции) *a priori* благоприятствуют эффективному контактному внутрипопуляционному (в колониях-убежищах) и территориальному, метапопуляционному (между популяциями-колониями) обмену паразитами и перезаражению, динамичному формированию кластеризованной восприимчивости и колониальной очаговости. [В условиях такой плотной, массовой агрегации создается возможность самой эффективной аэрогенной передачи через высококонцентрированные капельные экскреты даже вируса бешенства в пещерах, населенных инфицированными вампирами, – путь, противоположный для этой инфекции, требующей инъекционного трансдермального заражения [10, 27].]

Подобная ситуация в экологическом аспекте соотносима с хорошо изученными эпидемиологией и эпизоотологией перелетных птиц, вся планетарная масса которых с путями их ежегодных миграций представляет реальную угрозу домашним животным и человеку как резервуар, амплификатор и источник всего серотипового разнообразия птичьего гриппа, бесчисленного количества арбовирусов, многих других патогенов и паразитов.

Согласно имеющимся характеристикам состоявшихся в течение последних 25 лет эпидемий, эпизоотий, вспышек вирусных инфекций зоонотического характера, связанных с рукокрылыми [12, 26], уже сама по себе роль последних как естественных резервуаров возбудителей болезней Хендра и Нипах, тяжелого острого и ближневосточного респираторного синдромов, эболавирусной болезни, лиссавирусных инфекций предполагает персистентную, нелетальную форму сбалансированных паразитосистемных взаимоотношений «вирус + хозяин», что подтверждается и в многочисленных аналитических публикациях и в экспериментальных исследованиях [например 3, 7, 12, 20]. Внесистемное заражение и заболеваемость спорадически вовлекаемых в природный цикл нерезервуарных животных и человека типа *spill over* напрямую или через амплификаторов проявляется в виде инцидентов тупиковой инфекции с малоэффективной или вообще без дальнейшей естественной цепной передачи с формированием эпидемий, с тяжелым течением и обычно фатальным исходом.

Патофизиология и инфекционный процесс

В контексте восприимчивости к вирусам свойственная рукокрылым гетеротермия [20], вероятно, представляет важнейший фактор. Это утверждение вытекает из результатов многочисленных и многолетних исследований температурной зависимости вирусной репродукции, широко известных по внедрениям в науку и практику экспериментальной технологии ts-мутантов, «холодоадаптированных» живых противовирусных вакцин и т. п. Измененная температура среды является универсальным фактором непермиссивности зоопатогенных вирусов в любых биологических объектах (от культур клеток до естественно восприимчивых организмов). Ежесуточные флюктуации температуры тела рукокрылых от повышенных значений в состоянии активности/полета (> 40°C) до пойкилотермии в покое (< 30°C) [20] по своей сути представляют известный селективный прием классической генетики вирусов «shift up ↔ shift down».

Условия анабиотического сохранения жизнеспособности рукокрылых при пониженных температурах (от ежесуточного оцепенения до зимней спячки) с учетом функциональной супрессии иммунной системы (снижения количества нейро-

филов, моноцитов и лимфоцитов), определенно должны способствовать консервированию инфекции и персистенции вирусов. В этих условиях снижается скорость их репродукции, увеличивается продолжительность инкубационного периода, сокращаются возможности контактной передачи, что крайне важно для переживания межэпизоотического периода, в частности перезимовывания при трансмиссивных инфекциях.

Об этом свидетельствуют данные по выделению вирусов и тестированию антител для ряда систем «вирусы + рукокрылые». Например, в экспериментальной системе «вирус японского энцефалита + кожаны (*Eptesicus fuscus*) и ночницы (*Miotis lucifigus*)» показано, что у зараженных особей при пониженных температурах среды, расчетно соответствующих перезимовыванию (8–24°C), установлено образование антител и вирусемия, которая сохранялась на протяжении свыше 100 дней; при этом пиковые значения при 24°C соответствовали таковым в условиях активной жизни животных. Изоляция вируса от серопозитивных летучих мышей, увеличение титров вируса в их крови при повышении температуры содержания от 8° до 24°C (активация инфекции), восприимчивость к реинфекции – прямые свидетельства становления инфекции персистентного толерантного типа в организме рукокрылых в условиях пониженной жизнедеятельности [24].

У летучих мышей в полете температура тела повышается до > 42°C и резко возрастает скорость обменных процессов по сравнению с нормометрическими показателями активного состояния. Фактор увеличения достигает 15 раз и более по сравнению с семикратным увеличением для летящего грызуна и двукратным – для птицы в полете [11]. Повышение температуры тела у млекопитающих всегда ассоциируется с ускорением метаболических процессов и благоприятствует иммунной реактивности. Экспериментально установлено, что с активацией метаболизма усиливаются и возрастают многие частные составляющие иммунного ответа – продукция антигенспецифичных Ig разных классов, количество лейкоцитов, масса лимфоидных органов как источник основного анатомического субстрата иммунной системы (лимфоцитов), вовлекаемого в распознавание и элиминацию антигенов [11, 20].

Эти обстоятельства гипотетически имеют непосредственное отношение к восприимчивости рукокрылых к вирусным инфекциям, саморегуляции

соответствующих паразитарных систем, в целом к защите их организма от генетически чужеродных экзо- и эндогенных патогенов.

Систематическая экстремальная активация метаболических процессов и повышение температуры тела в ходе ежедневно повторяющихся полетов оказывают стрессовое воздействие на организм рукокрылых, следствием чего могут быть повреждения клеточного и генетического материала. Исходя из этой особенности, для их здоровья требуются превентивно, заранее «настороженные» механизмы врожденной защиты (а не адаптивные, индуцибельные, как у прочих наземных млекопитающих). На самом деле, в генетическом аппарате рукокрылых обнаружены гены, ответственные за постоянный усиленный надзор за генетическим постоянством и восстановлением вызванных стрессом повреждений ДНК (репликация, репарация). Об этом косвенно свидетельствует факт отсутствия у рукокрылых злокачественных новообразований и эксковизитность ДНК-вирусов в составе их вирома [7].

Факторы особой опасности истинных «*bat born*» инфекций

Полипатогенность

В последние годы интенсифицированы филогенетические исследования именно вирусозбудителей «*bat born*» инфекций как облигатных внутриклеточных паразитов, существующих исключительно в рамках сбалансированных паразитарных систем с рукокрылыми хозяевами и коэволюционирующих с ними. По мере углубления, мотивированного связанной с последними эмерджентностью чрезвычайно опасных заболеваний, возникает все больше оснований предполагать, что именно рукокрылые являются филогенетическим источником происхождения как новых фило-, хенипа-, лиссавирусов (возможно, и классического бешенства), так и всех известных коронавирусов [6, 18, 25].

Важными признаками, свидетельствующими о вероятности своеобразной древности естественно-исторической связи этих вирусов с хозяином, являются элементы их физиологии реликтового типа. В частности, это использование при взаимодействии с клетками-мишенями *in vivo* консервативных механизмов, общих для многих видов млекопитающих, что служит одним из наиболее реальных факторов особой опасно-

сти истинных «*bat born*» вирусов – их полипатогенности, способности преодолевать видовые барьеры восприимчивости.

Так, филловирусы – возбудители болезней Марбург и Эбола в качестве клеток-хозяев используют фагоцитирующие клетки – макрофаги и дендритные клетки, а также эндоцитоз (фагоцитоз) через экспрессированные на их поверхности убиквитарные белки-лектины; эти системы являются наименее специализированными и древними с точки зрения филогении [8, 22].

Представители родов хенипа- и лиссавирусов также используют для своей репродукции наиболее консервативные клеточные рецепторы и биохимические механизмы, сохранившиеся в поздних геологических периодах у млекопитающих большого видового диапазона (наиболее показательный пример – роль никотинацетилхолинового рецептора миоцитов и нервных клеток для вируса бешенства в восприимчивости к рабической инфекции всех млекопитающих). Хенипавирусы при взаимодействии с чувствительными клетками используют гликопротеиновый рецептор клеток эндотелия сосудов – эфрин B2 (тоже лектин), имеющий всеобщее клеточное распространение, и могут заражать млекопитающих шести отрядов [9].

Коронавирусы тяжелого острого и ближневосточного респираторных синдромов связываются с функциональным энзимным рецептором клеток бронхиального эпителия (дипептилпептидаза 4, DPP4, также известен как CD26), который консервативен среди животных. К тому же уникальным среди прочих респираторных вирусов является их тропизм только к нецилиарным (неворсинчатым) эпителиальным клеткам, количество которых составляет всего 20% от всего эпителия легких [15, 21].

Все это, безусловно, усиливает возможности их трафика от рукокрылых другим млекопитающим.

Диверсификация

Вторым фактором особой опасности вирусов рукокрылых является их адаптация к условиям гетеротермии, и особенно повышенным температурам. Такое состояние, подобное лихорадочной реакции организма всех млекопитающих при остром развитии инфекционного процесса, провоцируется общим для всех рукокрылых и необходимым для их жизни элементом циркадного цикла – полетом, требующим избирательной ин-

тенсификации физических усилий и метаболизма, чего нет у прочих млекопитающих [20]. [Общеизвестно, что все вирусы млекопитающих имеют в качестве оптимума перmissивности температуру тела теплокровных хозяев – 37–38°C. Адаптация зоопатогенных вирусов к неперmissивным условиям репродукции, являющаяся универсальным селективным фактором аттенуации со времен Луи Пастера, связана и с понижением температуры среды (< 37°C), а фенотипический rct⁺-маркер эффективно используется при создании живых модифицированных противовирусных вакцин («cold adapted»), доноров аттенуации для реассортантных вариантов и т. п. Напротив, rct⁺-маркер, обозначающий способность к репродукции при повышенных температурах и прежде всего ориентированный на защитную лихорадочную реакцию и ее преодоление (> 39°C), всегда служил характеристикой высокой вирулентности эпидемических изолятов вирусов.]

С точки зрения адаптивной эволюции вирусов в паразитарных системах с рукокрылыми в качестве хозяев такой фактор направленного отбора, как постоянные смены температуры среды типа «shift up ↔ shift down» вокруг оптимума, требует широкого диапазона их внутривидового разнообразия и высокого уровня мобилизационного резерва изменчивости (согласно правилу Фишера, экосистемная устойчивость любой биологической популяции находится в прямой зависимости от ее неоднородности: чем больше вариантов, тем выше устойчивость).

Внутривидовая клоная гетерогенность – основа саморегуляции паразитарных систем, т. е. «эпидемического процесса в действии» по В. Д. Белякову [1]. Фазовые перестройки вирусных популяций, обусловленные отбором как в естественных эпидемических условиях, так и при экспериментальной модификации, представляют собой систематические рокировки доминантных и рецессивных клонов-субпопуляций с преобладанием вирулентных («полноценных», диких, эпидемических) или авирулентных (природно-ослабленных, аттенуированных) клонов соответственно фазам эпидемического процесса (эпидемия ↔ межэпидемический период) с целым рядом промежуточных вариаций по всему спектру внутривидовой гетерогенности и фазовых состояний [2].

Иными словами, вирусы, резервируемые рукокрылыми при наличии такого необычно широ-

кого диапазона условной непермиссивности, уже исходя из канонов общей эволюции и экологии, по определению должны иметь в своей популяционной структуре максимальный резервный запас клонов на всякий непредвиденный случай изменения условий для диверсификации. При этом также естественно, что наиболее значимое место здесь будет принадлежать не консервативным компонентам вирусной популяции, доминирующим при пониженной температуре, а эпидемически активным вирулентным «горячим» клонам, на долю которых приходится меньший временной отрезок суточного жизненного цикла рукокрылого-хозяина.

В принципе эволюция вирусов в системе «вирус + рукокрылые» должна быть направлена на усиленную, шифтовую диверсификацию их потенциала: с одной стороны это адаптации к непермиссивным условиям и толерантность в отношении лихорадочной гипертермии, с другой – сохранение низкой вирулентности для паразитосистемного хозяина. Предполагается, что при этом ведущая роль принадлежит факторам отбора, связанным с физиологическими механизмами, присущими только рукокрылым и отсутствующими у прочих млекопитающих; прежде всего это обусловленные полетом ежедневные резкие колебания температуры тела и интенсивности метаболизма типа «shift up ↔ shift down», провоцирующие селективное напряжение в сосуществовании соактантов данной паразитарной системы.

Иммунная эвазия

Стратегия эпизоотического и инфекционно-го процессов вирусного патобиоза предполагает способность вирусов обходить иммунный ответ и защиту организма (так называемая иммунная эвазия, или уклонение, преодоление иммунитета в широком смысле). Этим обеспечивается главная цель – передача другим восприимчивым особям в популяции в остром периоде развития с воспроизведением очередного инфекционного явления или переход в состояние персистенции (бессимптомной или хронической инфекции) без серьезного ущерба для хозяина в дальнейшем.

Механизмы, используемые для этого вирусами в случае острой инфекции, разнообразны и учитывают врожденную и адаптивную формы иммунного ответа. Наиболее известными являются продукция кодируемых вирусным геномом иммуномодулирующих субстанций (цитокинов)

и растворимых «приманочных» (decoy) рецепторов для улавливания защитных иммуноцитоклинов и антител, различных ингибиторов апоптоза, процессинга антигенов, $\alpha\beta\gamma$ -интерфероногенеза, клеточного сигналинга, Т-клеточных антагонистов. В состоянии персистенции вирусы претерпевают биохимические и физиологические адаптации, позволяющие им выживать *in vivo* без серьезного ущерба для хозяина; к таковым относятся антигенная изменчивость, пониженная способность к антигенной модуляции мембран клеток-мишеней. Многие из перечисленных механизмов присущи «bat born» вирусам (иммуномодулирующие неструктурные вирусные белки филовирусов, ингибиторы интерферона хенипа- и коронавируса) [5, 9, 15].

Поэтому третьим фактором особой опасности «bat born» вирусов является их способность преодолевать иммунную защиту рукокрылых-резервуаров, создавая условия взаимной паразитосистемной толерантности в рамках бессимптомной инфекции. С другой стороны, следствием такой способности вирусов к иммунной эвазии *a priori* должны быть гипервирулентность и повышенные патогенетические возможности для резервуарных организмов вплоть до отрицательного влияния на иммунный ответ и процессов иммунопатологического типа.

Циркаритмичная гетеротермия рукокрылых с регулярным повышением температуры тела – патофизиологический аналог лихорадочной реакции, которая у всех млекопитающих сопровождается благоприятными эффектами на механизмы и реакции врожденного и адаптивного иммунитета. К ним относится следующее [сводка 20]:

- усиление подвижности и эмиграции фагоцитирующих клеток (нейтрофилов и моноцитов);
- усиление пиноцитоза и фагоцитоза;
- увеличение продукции окислительных радикалов в фагоцитах;
- повышение продукции интерферонов;
- повышение стимулируемой интерфероном антивирусной, антипролиферативной, противоопухольевой активности натуральных лимфоцитов-киллеров;
- потенцирование индуцированной интерфероном антианафилаксии (анергии);
- усиление активации комплементом натуральных лимфоцитов-киллеров;
- усиление экспрессии Fc-рецепторов;
- усиление функций Т-лимфоцитов-хелперов

(клеточной активации, экспрессии, вовлечения новых клеток, стимуляции цитотоксичности);

- блокирование Т-лимфоцитов – супрессоров клеточной активности;
- повышение продукции антител;
- усиление активности α -фактора некроза опухоли;
- усиление пролиферации Т-лимфоцитов на митогены, интерлейкины 1 и 2, аллогенные лимфоциты;
- усиление киллинга внутриклеточных бактерий;
- усиление бактерицидного действия других антимикробных факторов защиты;
- индукция цитопротективных белков теплового шока в клетках организма;
- индукция патогенных белков теплового шока, активирующих защитные реакции организма.

Вместе с этим рукокрылые как хозяева в паразитарных системах в ходе коэволюции приобрели некоторые дополнительные специфические особенности защитных реакций организма, имеющие отношение к их взаимоотношениям с вирусами. По результатам иммуногенетических исследований установлено, что активность некоторых аллелей генов, ответственных за реакции врожденного, противовирусного иммунитета и синтез интерферонов, коррелирует с повышенной виральностью и «вирусной нагрузкой». Так, у летучих мышей (*Pteropus* и *Myotis*) обнаружено многочисленное семейство генов альфа-интерферона (24 гена), в то время как у других млекопитающих (людей, свиней, мышей) существует всего один ген [14].

Учитывая, что интерферон – один из ведущих универсальных факторов врожденной индукционной противовирусной защиты *in vivo*, можно сделать некоторые обобщения:

- столь существенное усиление этого механизма обусловлено упомянутой повышенной «вирусной нагрузкой» и могло произойти только вследствие позитивного отбора в ходе «коэволюционной гонки вооружений» противоборствующих (или взаимодействующих) сторон – вирусов, совершенствующих патогенные, противоиммунные способности, и иммунной системы хозяина, повышающей свой эффекторный потенциал;
- поскольку интерферон или регулируемые им гены обуславливают защиту организма млекопитающих преимущественно от РНК-содержащих вирусов, эволюционное совершенствование это-

го механизма прямо указывает на связь феномена с подавляющим преобладанием РНК-вирусов в спектре персистирующих инфекций рукокрылых;

- наличие среди истинных «*bat born*» преимущественно РНК-вирусов является объективным показателем недостаточности противовирусной защиты организма рукокрылых и таких ее частных механизмов, как интерферон или интерферон-регулируемые гены у других млекопитающих;
- феномен эволюционного усиления интерферонового иммунитета – свидетельство длительного филогенетического возраста паразитосистемных отношений рукокрылых с РНК-вирусами;
- усиленный интерфероновый иммунитет у рукокрылых – прямое свидетельство серьезных и специализированных эволюционных приобретений для контроля вирусных инфекций, сохраняющих в то же время толерантность вирусов к непермиссивным условиям по сравнению с остальными млекопитающими.

В этом контексте в качестве очередного эволюционного приобретения рукокрылых могут рассматриваться упомянутые ранее репарационные механизмы «настороженного» врожденного надзора за постоянством ДНК, специфически востребованные в отличие от наземных млекопитающих [7, 23]. Это указывает на вероятную причину абсолютного преобладания в составе их виромы РНК-вирусов и, соответственно, эксквизитности ДНК-вирусов.

Заключение

В условиях столь необычного, ужесточенного противовирусного прессинга, обеспечивающего взаимную паразитосистемную толерантность вирусов и рукокрылых: непермиссивная температура, существенное повышение активности практически всех важнейших элементов врожденного и адаптивного иммунного надзора, эволюционно приобретенная особо усиленная интерфероновая защита, – естественно, должен происходить клональный отбор наиболее агрессивных составляющих мобилизационного резерва вирусных популяций шифтового типа, способных преодолевать такие «барьеры». Тривиальные защитные механизмы остальных млекопитающих не способны эффективно противостоять «*bat born*» вирусам, адаптированным к таким условиям, и сравнительно легко преодолеваются последними, с чем связана особая опасность, гипервирулентность и по-

липатогенность вызываемых ими хенипавирусных болезней, коронавирусных респираторных синдромов, филовирусных геморрагических лихорадок, бешенства и других лиссавирусных инфекций летучих мышей.

Таким образом, высокий нозогенный потенциал истинных «bat born» инфекций для других восприимчивых млекопитающих обуславливается прежде всего самой природой вирусов.

Благодарность. Публикация подготовлена при поддержке Программы РУДН «5–100».

Авторы выражают признательность студентам ветеринарного отделения Российского университета дружбы народов Анастасии Чернышевой, Екатерине Пиедра-Соболевской, Анне Лаптевой, Ирине Бондаревой, Ирине Поповой, Ольге Петровой за помощь в сборе и подготовке материалов по теме.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых и иных интересов, связанных с написанием статьи.

Список использованной литературы

References

- 1. Беляков В. Д.** Саморегуляция паразитарных систем и механизм развития эпидемического процесса // Вестник АМН СССР. – 1983. – 5. – С. 3–9. [Belyakov V. D. Self-regulation of parasitic systems and the mechanism of development of the epidemic process // Bulletin of the Academy of Medical Sciences of the USSR. – 1983. – 5. – P. 3–9.] [In Russian].
- 2. Макаров В. В.** Очерк эволюционно-экологических элементов эпизоотологии // Вестник Россельхозакадемии. – 1998. – №3. – С. 16–20, №4. – С. 18–21. [Makarov V. V. An outline of the evolutionary-ecological elements of epizootology // Vestnik Rosselkhozakademii. – 1998. – №3. – С. 16–20, №4. – С. 18–21.] [In Russian].
- 3. Макаров В. В., Лозовой Д. А., Брико Н. И.** Бешенство рукокрылых и человек // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – №6. – С. 46–53. [Makarov V V, Lozovoy D A, Briko N I. Bats rabies and human // Epidemiology and infectious diseases. Topical issues. – 2015. – №6. – С. 46–53.] [In Russian].
- 4. Пшеничнов В. А., Грабарев П. А., Гарин Н. С.** Экология вирусов человека и теплокровных животных. – М.: «Медицина». – 1971. – 271 с. [Pshenichnov V A, Grabarev P A, Garin N S. Ecology of human and warm-blooded animals viruses. – M.: «Medicine». – 1971. – 271 p.] [In Russian].
- 5. Субботина Е. Л., Качко А. В., Чепурнов А. А.** Свойства белков вируса Эбола // Вопросы вирусологии. – 2006. – №1. – С. 10–16. [Subbotina E L, Kachko A V, Chepurnov A A. Properties of Ebola virus proteins // Problems of virology. – 2006. – No. 1. – P. 10–16.] [In Russian].
- 6. Anthony S., Epstein J., Murray K., Navarrete-Macias I., Zambrana-Torrel C. A** Strategy To Estimate Unknown Viral Diversity in Mammals // – 2013. – mBio 4(5):e00598-13. doi:10.1128/mBio.00598-13.
- 7. Bats and Viruses: A New Frontier of Emerging Infectious Diseases.** Ed. Wang, Lin-fa. – Wiley-Blackwell. – 2015. – 408 pp.
- 8. Bray M., Geisbert T.** Ebola virus: the role of macrophages and dendritic cells in the pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2005. – 37(8). – P. 1560–1566.
- 9. Calisher Ch., Childs J., Field H., Holmes V., Schountz T.** Bats: Important reservoir hosts of emerging viruses // Clin. Microbiol. Rev. – 2006. – 19. – P. 531–545.
- 10. Constantine D.** Transmission of pathogenic organisms by vampire bats. In: Greenhall A., Schmidt U., editors. Natural history of vampire bats. Boca Raton, FL: CRC Press; 1988. p. 167–289.
- 11. Cultera A., Zenuto R., Luna F., Antenucci C.** Mounting a specific immune response increases energy expenditure of the subterranean rodent *Stenomys talarum* (tuco-tuco): implication for interspecific variation in immunological traits // J. Exp. Biol., – 2010. – 213. – 715–724.
- 12. FAO.** Investigating the role of bats in emerging zoonoses: balancing ecology, conservation and public health interests. Ed. by S. Newman, H. Field, J. Epstein and C. de Jong. FAO Animal Production and Health Manual. 2011. No. 12. Rome. – 178 p.
- 13. Ge X., Li Y., Yang X., Zhang H., Zhou P., Zhang Y., Shi Z.** Metagenomic Analysis of Viruses from the Bat Fecal Samples Reveals Many Novel Viruses in Insectivorous Bats in China // J. Virol. – 2012 doi:10.1128/JVI.06671-11
- 14. He G., He B., Racey P., Cui J.** Positive selection of the bat interferon alpha gene family // Biochem. Genet. – 2010. – 48. – P. 840–846.
- 15. Kindler E., Jónsdóttir H., Muth D., Hamming O., Hartmann R., Rodriguez R., Geffers R.** Efficient Replication of the Novel Human Betacoronavirus EMC on Primary Human Epithelium

Highlights Its Zoonotic Potential // MBio. – 2013. – 4 (1): e00611-12.

16. Kohl C., Kurth A. European bats as carriers of viruses with zoonotic potential // Viruses. – 2014. 6(8):3110-28. doi: 10.3390/v6083110.

17. Li L., Victoria J., Wang C., Jones M., Fellers G., Kunz T., Delwart E. Bat guano virome: predominance of dietary viruses from insects and plants plus novel mammalian viruses // J. Virol. 2010. – 84(14). – P. 6955–6965. doi: 10.1128/JVI.00501-10. Epub 2010 May 12.

18. Luis A., Hayman D., O'Shea T., Cryan P., Gilbert A., Pulliam J., Timonin M., Willis C., Cunningham A., Fooks A., Rupprecht Ch. A comparison of bats and rodents as reservoir of zoonotic viruses: are bats special? // Proc. Roy. Soc. B. Biol. Sci. – 2013. – 280:20122743.

19. Maganga G., Bourgarel M., Vallo P., DalloTh., Ngoagouni C., Drexler J. Bat Distribution Size or Shape as determinant of Viral Richness in African Bats // PLoS ONE. – 2014. – 9(6). e100172. doi:10.1371/journal.pone.0100172

20. O'Shea T., Cryan P., Cunningham A., Fooks A., Hayman D., Luis A., Peel A. Bat flight and zoonotic viruses // Emerging Infectious Diseases. – 2014. – 20(5). – P. 741–745. DOI: 10.3201/eid2005.130539

21. Raj V., Mou H., Smits S., Dekkers D., Müller M., Dijkman R., Muth D. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC // Nature. – 2013. – 495 (7440). – P. 251–254.

22. Simmons G., Reeves J., Grogan C., Vandenberghe L., Baribaud F., Whitbeck J. DC-SIGN and DC-SIGNR bind Ebola glycoproteins and enhance infection of macrophages and endothelial cells // Virology. – 2003. – 305(1). – P. 115–123.

23. Smith I., Wang L. Bats and their virome: an important source of emerging viruses capable of infecting humans // Curr. Opin. Virol. – 2013. – 3. – P. 84–91.

24. Sulkin S., Allen R. Virus infections in bats // Monogr. Virol. – 1974. – 8. – P. 1–103.

25. Turmelle A., Olival K. Correlates of viral richness in bats (order Chiroptera) // Ecohealth. 2009. – №6. – P. 522–539.

26. WHO. Ebola and Marburg virus disease epidemics: preparedness, alert, control, and evaluation. Geneva, Switzerland. Aug. 2014. – 123 p.

27. Winkler W. Airborne rabies virus isolation. Wildl. Dis. – 1968. – 4. – P. 37–40.

Viruses and Chiroptera. Epidemiological features and susceptibility

V.V. Makarov, Doctor of Biology, Professor Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University),

6 Miklukho-Maklaya street,

117198, Moscow, Russian Federation

D.A. Lozovoy, PhD(Vet.), FSBI «Federal Center for Animal Health» (FSBI «ARRIAH»),

Md. Yurievets, 600901, Vladimir city, Russia

Main elements of the «viruses + bats» system with their extraordinary susceptibility as the parasitic systemic hosts are considered in this paper. The bat virom is described and interpreted in detail.

The principal parasitic system characteristics per se, pathophysiology and infection process are taken. The great notice devoted to the factors of emergent danger of the true «bat born» viruses – the lyssaviruses of the bats paralytic rabies, paramyxoviruses Hendra and Nipah, filoviruses Marburg and Ebola, coronaviruses of the Several acute and Middle east respiratory syndromes.

Their polypathogenicity, diversification, immune evasion, hyper virulence are considered and interpreted in this context.

Key words: Chiroptera, bat viruses, susceptibility.