

А.А.Петров, В.Н.Лебедев, В.М.Ручко, Н.В.Карулина, С.В.Борисевич

ОСОБЕННОСТИ ЦИРКУЛЯЦИИ ВИРУСА ВЕНЕСУЭЛЬСКОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА ЛОШАДЕЙ (ОБЗОР)

ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, Сергиев Посад, Российская Федерация

В обзоре рассмотрены некоторые особенности циркуляции вируса венесуэльского энцефаломиелита лошадей (ВЭЛ). Энзоотические штаммы вируса ВЭЛ в настоящее время играют все возрастающую роль как этиологические агенты заболеваний у людей. Большинство случаев ВЭЛ у людей в эндемичных регионах в межэпидемический период вызваны инфицированием вирусом ВЭЛ подтипа ID, который включает в себя 6 генотипов. От людей выделены генотипы Колумбия/Венесуэла, Панама/Перу и Перу/Боливия подтипа ID вируса ВЭЛ. Возможность возникновения новых эпидемических вспышек ВЭЛ обусловлена мутациями штамма ID подтипа в IC подтип, который и представляет в настоящее время потенциальную угрозу как этиологический агент заболевания.

Ключевые слова: венесуэльский энцефаломиелит лошадей, подтипы вируса венесуэльского энцефаломиелита лошадей, эпизоотические штаммы, энзоотические штаммы, генотип, вектор передачи.

A.A.Petrov, V.N.Lebedev, V.M.Ruchko, N.V.Karulina, S.V.Borisevich

Peculiarities of Circulation of Venezuelan Equine Encephalomyelitis Virus (Scientific Review)

The 48th Central Research Institute of the RF Ministry of Defense, Sergiev Possad, Russian Federation

Reviewed are some peculiarities of circulation of Venezuelan equine encephalomyelitis virus (VEE), the enzootic strains of which play an increasingly important part as etiological agents of human infections nowadays. The majority of VEE cases among the residents of the endemic regions within the inter-epidemic period are caused by the ID subtype of VEE that includes 6 genotypes. Isolated from humans have been the genotypes Columbia/Venezuela, Panama/Peru, and Peru/Bolivia, ID subtype of VEE. Possibility of emergence of new VEE outbreaks is associated with ID subtype mutation into the IC subtype, which is assumed to be a potential threat as etiological agent of the disease at present.

Key words: Venezuelan equine encephalomyelitis, subtypes of Venezuelan equine encephalomyelitis virus, enzootic strains, enzootic strains, genotype, transmission vector.

Вирус венесуэльского энцефаломиелита лошадей (ВЭЛ) – арбовирус, относящийся к роду *Alpha-virus* семейства *Togaviridae*. Среди альфавирусов Западного полушария вирус ВЭЛ наиболее значимый для человека и домашних животных патоген [25].

Со времени его выявления в 1938 г. имеются сведения о многочисленных эпизоотиях и эпидемиях в Колумбии, Венесуэле, Тринидаде, Эквадоре, Мексике, США и других странах [11, 22, 23]. За последние годы число случаев заболевания среди людей и лошадей возросло [7, 24].

Вирус ВЭЛ включает, по крайней мере, 13 различных подтипов. Только подтипы IAB и IC вызывают эпизоотии. Возбудители, относящиеся к этим подтипам, циркулируют среди лошадей, ослов и мулов. Лошади, ввиду высокого уровня вирусемии во время заболевания, являются эффективной системой амплификации трансмиссионного цикла вируса подтипов IAB и IC. При накоплении вируса ВЭЛ в крови лошадей выше определенного порогового значения он переносится комарами родов *Aedes* и *Psorophora*. После завершения так называемого внешнего инкубационного периода укусы инфицированными комарами непарнокопытных указанных видов и людей могут вызвать эпизоотические и эпидемические вспышки [21].

Обычно в период эпидемий заболевают десят-

ки сотен и тысяч людей и лошадей. У людей заболевание протекает тяжело, на фоне резкого ослабления организма и выраженной иммуносупрессии. Эпидемические вспышки ВЭЛ, вызванные вирусом подтипов IAB и IC, сопровождаются неврологической симптоматикой и характеризуются уровнем летальности 0,7 % [5, 17, 23]. У детей заболевание часто протекает с тяжелейшими неврологическими симптомами [21].

Среди лошадей смертность достигает 50 % инфицированных животных, что сказывается на сельском хозяйстве многих стран Латинской Америки [15]. Вспышки ВЭЛ появляются периодически в результате мутации энзоотических подтипов вируса [14].

Подтипы ID, IE, IF и II–VI являются энзоотическими, включают авирулентные для лошадей штаммы, которые, несмотря на то, что они могут вызывать заболевания людей (даже с летальным исходом), не ассоциированы с большими эпидемическими вспышками. Энзоотические штаммы подтипов ID и IE антигенно и генетически являющиеся близкородственными друг другу и подтипам IAB и IC, циркулируют в низменных тропических лесах и болотах среди мелких млекопитающих.

Вирус ВЭЛ представляет значительную угрозу для здравоохранения в эндемичных регионах. После

долгого периода отсутствия эпидемической активности ВЭЛ с 1973 по 1992 год вспышки в Венесуэле [16, 23], Колумбии [17] и Мексике [11] продемонстрировали наличие постоянной угрозы ВЭЛ для здравоохранения и ветеринарии Америки.

Последняя большая эпидемия ВЭЛ началась в апреле 1995 г. на севере Венесуэлы (штат Фалькон) и отсюда распространилась в Колумбию. В ходе данной эпидемии было от 75000 до 100000 случаев заболевания, 300 из которых завершились летальным исходом. После данной вспышки межэпидемический период продолжался более четырех лет [10].

В декабре 1999 – феврале 2000 гг. (начало – в конце сезона дождей, завершение – в начале сухого сезона) зарегистрирована небольшая эпидемическая вспышка ВЭЛ в штатах Каратобо и Баринас, расположенных на западе Венесуэлы. Схожая по масштабу вспышка произошла в штате Баринас в октябре 2003 г. [10]. По результатам секвенирования генома установлено, что изоляты возбудителя, выделенные в ходе данной вспышки от лошадей, были почти полностью идентичны изолятам, выделенным в 1995 г., и относились к IC подтипу вируса ВЭЛ, что подтверждает естественную персистенцию генетически стабильного возбудителя [10].

В межэпидемический период вирус ВЭЛ продолжает вызывать спорадические случаи заболевания в странах Южной Америки. С 1993 по 2002 год случаи заболевания ВЭЛ зарегистрированы в Перу, где данный возбудитель был впервые выделен в 40-х годах прошлого века, когда подтип IAB вируса (принадлежность этиологического агента заболевания к подтипу IAB была установлена ретроспективно) вызывал эпизоотии среди лошадей и эпидемии среди людей в районах тихоокеанского побережья [2]. Затем эпизоотии среди лошадей, вызванные подтипом IAB вируса ВЭЛ зарегистрированы в 1950, 1969 и 1973 гг. в районах, расположенных вдоль тихоокеанского побережья Перу. С тех пор новых эпизоотий не было, однако энзоотического представителя вируса ВЭЛ постоянно выделяли от комаров, грызунов и людей. Большинство изолятов было выделено на территории района Игуито, который находится в эндемическом очаге циркуляции вируса ВЭЛ. В настоящее время для Перу ВЭЛ рассматривается как второе по значимости (после лихорадки денге) арбовирусное заболевание [2].

В 2005 г. ВЭЛ был впервые выявлен в департаменте Кочабамба в Боливии. Выделение вируса ВЭЛ от больных в Боливии, постоянно проживающих там, свидетельствует о том, что вирус является эндемичным для данного региона. Так как исследования в этой стране были начаты только в 2005 г., затруднительно сказать, в течение какого времени вирус находится в данном регионе [3].

В Эквадоре вирус ВЭЛ впервые был выделен в 1944 г. из крови больной лошади; в 1975–1977 гг. выделены изоляты вируса, относящиеся к ID подтипу [3]. В то же время в данном регионе при исследовании

этиологии острых недифференцированных лихорадочных заболеваний в эквадорском бассейне Амазонки доля заболевших ВЭЛ была менее 1 % [8].

Прародителями эпидемических штаммов вируса ВЭЛ являются энзоотические штаммы вируса, которые не связаны с заболеваемостью лошадей, а циркулируют в природе более или менее постоянно среди обитателей заболоченных и лесных областей, где их хозяевами являются грызуны, а переносчиками комары подрода *Culex (Melanoconion)*. Энзоотические штаммы были впервые выделены в 50-х годах прошлого века [15].

В 1961 г. в Панаме от погибшего человека был выделен штамм вируса ВЭЛ, который впоследствии идентифицирован как энзоотический вирус подтипа ID. Циркулирующие энзоотические вирусы подтипов ID и IE часто не идентифицируются потому, что не способны вызвать значительную по масштабам эпидемическую вспышку [21]. Тем не менее, энзоотические штаммы вируса ВЭЛ в настоящее время играют все возрастающую роль как этиологические агенты заболеваний у людей, которые живут около энзоотических трансмиссионных областей и контактируют с элементами естественного цикла вируса ВЭЛ в эндемичных регионах [2].

Для оценки характера заболевания у человека, вызванного энзоотическими штаммами вируса ВЭЛ, E. Quiroz *et al.* [15] проанализировали данные 42 случаев заболевания людей, вызванных вирусом ВЭЛ в Панаме в период с 1961 по 2004 год. Авторы провели сравнение данных, полученных в 1990–2004 гг. с литературными данными о заболеваемости в Панаме в 1961 г.

При анализе случаев заболеваний в 1990–2004 гг. авторы выделяют два кластера заболеваемости: первый охватывает провинцию Дариен, второй – Центральную Панаму. Провинция Дариен является лесистой местностью с множеством болот, являющихся ареалом обитания переносчика *Culex* и небольших грызунов, которые служат первичным резервуаром возбудителя ВЭЛ. Регион центральной Панамы характеризуется наличием влажных лесов и болот, что также способствует циркуляции энзоотических штаммов вируса ВЭЛ.

Со времени первичного выделения вируса ВЭЛ в Перу в 1942 г. было получено более 70 изолятов вируса от комаров, человека и грызунов, в основном в бассейне Амазонки. Для определения генетических отличий между изолятами вируса ВЭЛ, выделенными в Перу, а также между ними и штаммами, выделенными в других регионах, проведен анализ гена PE2. Было проведено секвенирование и филогенетический анализ. Полученные результаты позволили идентифицировать 4 генотипа ВЭЛ, совместно циркулирующие в бассейне Амазонки: подтипы ID (генотипы Панама/Перу и Колумбия/Венесуэла), IIIС и новый предполагаемый подтип IIIД, который был выделен от заболевших людей, комаров и игольчатых крыс [2].

Филогенетическое дерево, построенное на основании анализа нуклеотидной последовательности гена белка PE2, демонстрирует, что большинство штаммов вируса ВЭЛ подтипа ID из региона Центральной Панамы образуют единую группу с аналогичной последовательностью перуанских изолятов вируса ВЭЛ подтипа ID. Эта группа была обозначена как генотип Панама/Перу подтипа ID вируса ВЭЛ [12]. Внутри этой группы четко выделяются две подгруппы: штаммы из Центральной Панамы и изоляты из Восточной Панамы (Дариен) [15].

Штаммы вируса ВЭЛ, выделенные от больных людей в межэпидемический период (до 2003 г.), относятся главным образом к генотипам Панама/Перу и Колумбия/Венесуэла. Нуклеотидное секвенирование и филогенетический анализ, проведенный с выделенными изолятами, показал, что один изолят относится к генотипу Колумбия/Венесуэла, который филогенетически родственен эпизоотическим штаммам, также продолжающим циркулировать в бассейне Амазонки, а 10 – к генотипу Панама/Перу.

На этом основании сделан вывод о том, что генотип Колумбия/Венесуэла, продолжающий циркулировать в Перу, вызывает меньшее число случаев заболевания человека, чем генотип Панама/Перу [2].

Штаммы вируса ВЭЛ, выделенные после 2003 г., по результатам генетического анализа формируют новый генотип (Боливия/Перу), который является близкородственным генотипам Панама/Перу и Колумбия/Венесуэла [3].

Сопоставление структуры геномной РНК генотипов Боливия/Перу, Панама/Перу и Колумбия/Венесуэла, с одной стороны, и штаммов вируса ВЭЛ подтипов IAB и IC с другой, позволит идентифицировать критическую мутацию, необходимую для возникновения эпизоотического штамма вируса [10].

Зарегистрированные случаи ВЭЛ у человека в Перу в межэпидемический период не сопровождались неврологическими проявлениями, и сообщений о летальных случаях не было. В то же время при эпидемической вспышке, вызванной подтипом IC в 1996 г., отмечено около 3000 случаев заболеваний с неврологическими проявлениями и 300 летальных исходов. Летальность среди заболевших во время данной вспышки составила 0,5 %, причем большинство случаев заболевания с неврологическими проявлениями и летальными исходами зарегистрировано у детей [17, 23]. В противоположность этому, при заболеваниях ВЭЛ в Перу, вызванных подтипом ID, 94,6 % от общего числа заболевших с установленным диагнозом составили взрослые [17].

В 2000 г. медицинский отряд военно-морского научно-исследовательского центра (NMRC) и министерство здравоохранения Перу установили надзор над случаями арбовирусных заболеваний. Больные с неидентифицированными острыми лихорадочными заболеваниями, продолжающимися менее 7 дней, учитывались с указанием демографической и клинической информации, изученной в процессе их об-

следования. Образцы крови таких больных подвергались вирусологическому изучению на 10-й день и через 4 недели после начала заболевания [20].

Особый интерес представляет выделение вируса ВЭЛ подтипа ID, генотип Панама/Перу, от лиц, заболевание которых закончилось летальным исходом.

S.Vilcarronero *et al.* [20] опубликовали результаты изучения двух смертельных случаев от ВЭЛ в Перу, в одном из которых подтверждено наличие вируса ВЭЛ подтипа ID.

При изучении сывороток крови в пассажах на клетках Vero был выделен вирус ВЭЛ, геном которого был секвенирован и в результате филогенетического анализа установлено, что он относится к подтипу ID, генотип Панама/Перу [9]. В образце крови, взятом на 2-й день заболевания, титр вируса был равен $1,8 \cdot 10^4$ БОЕ/мл, что соответствует уровню вирусемии больных ВЭЛ с неврологическими проявлениями. Другие возбудители не выявлены [20].

В то время как в эндемичных регионах Южной Америки в межэпидемические периоды циркулируют главным образом штаммы вируса, относящиеся к ID антигенному подтипу, в области мексиканского побережья Мексиканского залива постоянно циркулирует вирус ВЭЛ подтипа IE, способный инфицировать человека и животных [1].

Для характеристики особенностей персистенции вируса ВЭЛ в эндемичных регионах в межэпидемический период необходимо рассмотреть возможный резервуар возбудителя в природе и вектор передачи.

Вид (или виды) комаров, который является вектором передачи эпидемических штаммов вируса ВЭЛ человеку, в ряде эндемичных регионов до настоящего времени не определен. В Перу вирус ВЭЛ был выделен от комаров *Culex (Melanoconion) spp*, которые известны как вектор передачи энзоотических штаммов вируса в других регионах. Лабораторным путем установлено, что несколько различных видов *Culex (Melanoconion) gnomatos*, *Culex (Melanoconion) pedroi*, *Culex (Melanoconion) vomerifer*, *Psorophora albigena*, постоянно циркулирующие в эндемичном регионе Перу, могут служить в качестве вектора передачи вируса [6, 19].

Полевые исследования позволили выявить вектор передачи (комары *Culex (Melanoconion) spp* и резервуар для энзоотических штаммов вируса ВЭЛ, но вектор переноса для эпизоотических штаммов не выявлен, что послужило основанием для предположения, что в качестве последнего могут служить не комары, а клещи, для которых установлена экспериментальная персистентная инфекция ВЭЛ при сохранении стабильного генотипа возбудителя [10].

Персистенция подтипа IC вируса ВЭЛ среди лошадей в конце влажного сезона указывает на наличие альтернативного, неизвестного цикла трансмиссии, включающего инфицированных комаров, выживших в течение сухого сезона или персистентную инфекцию у позвоночных (различные виды грызунов), являющихся естественным резервуаром возбудителя.

Для вируса ВЭЛ подтипа ID характерен высокий уровень вирусемии в крови у инфицированных млекопитающих, что, по мнению E. Quiroz *et al.* [15], может приводить к способности переноса вируса различными видами комаров, включая характерных для подтипа IE вируса ВЭЛ переносчиков *Culex taeniopus* и характерных для эпидемических штаммов вируса ВЭЛ переносчиков *Psorophora confinnis*, *Aedes taeniorhynchus*, *Aedes albopictus* и *Aedes aegypti*. Авторами установлена возможность инфицирования людей вирусом ВЭЛ подтипа ID в Панаме и включение его в эпидемический трансмиссионный цикл человек–комар–человек, особенно в тех местах проживания, где обитают *Aedes albopictus* и *Aedes aegypti* [4, 13, 18].

До сих пор не ясно, какие факторы являются решающими для возникновения энзоотических вспышек ВЭЛ. В качестве ключевого фактора рассматриваются мутации генома в процессе адаптации вирусов к определенным видам комаров [15].

Таким образом, энзоотические штаммы вируса ВЭЛ в настоящее время играют все возрастающую роль как этиологические агенты заболеваний у людей, которые живут около энзоотичных трансмиссионных областей и контактируют с элементами естественного цикла вируса ВЭЛ в эндемичных регионах. Случаи заболевания ВЭЛ в межэпидемический период чаще всего регистрируют в бассейне Амазонки. Большинство случаев ВЭЛ у людей в странах Южной Америки вызваны инфицированием вирусом ВЭЛ подтипа ID, который насчитывает 6 генотипов. Из них от людей выделены и идентифицированы изоляты 3 генотипов: Колумбия/Венесуэла, Панама/Перу и Перу/Боливия подтипа ID вируса ВЭЛ.

В области мексиканского побережья Мексиканского залива в межэпидемический период циркулирует вирус ВЭЛ подтипа IE, способный инфицировать человека и животных.

Филогенетическое родство штаммов вируса ВЭЛ, относящихся к ID и IC подтипам, а также возможная идентичность векторов передачи вируса указывает на то, что потенциальная угроза возникновения новых эпидемических вспышек ВЭЛ связана с возможной мутацией штамма ID подтипа в IC подтип, который и представляет в настоящее время потенциальную угрозу как этиологический агент заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adams A.P., Navarro-Lopez R., Ramirez-Aguilar F.J., Gonzalez I.L., Leal G., Flores-Mayorga J.M., Travassos da Rosa A.P., Saxton-Shaw K.D., Singh A.J., Borland E.M., Powers A.M., Tesh R.B., Weaver S.C., Estrada-Franco J.G. Venezuelan equine encephalitis virus activity in the gulf Coast region of Mexico, 2003–2010. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012; 6(11):e1875. doi: 10.1371/journal.pntd.0001875.
2. Aguilar P.V., Greene I.P., Coffey L.L., Medina G., Moncayo A.C., Anishchenko M., Ludwig G.V., Turell M.J., O'Guinn M.L., Lee J., Tesh R.B., Watts D.M., Russell K.L., Hice C., Yanoviak S., Morrison A.C., Klein T.A., Dohm D.J., Guzman H., Travassos da Rosa A.P., Guevara C., Kochel T., Olson J., Cabezas C., Weaver S.C. Endemic Venezuelan equine encephalitis in northern Peru. *Emerg. Inf. Dis.* 2004; 10(5):880–8.
3. Aguilar P.V., Adams A.P., Suarez V., Beingolea L., Vargas

- J., Manock S., Freire J., Espinoza W.R., Felices V., Diaz A., Liang X., Roca Y., Weaver S.C., Kochel T.J. Genetic characterization of Venezuelan equine encephalitis virus from Bolivia, Ecuador and Peru: identification of a new subtype ID lineage. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2009; 3(9):e514. doi: 10.1371/journal.pntd.0000514.
4. Brault A.C., Powers A.M., Weaver S.C. Vector infection determinants of Venezuelan equine encephalitis virus reside within the E2 envelope glycoprotein. *J. Virol.* 2002; 76:6387–92.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Venezuelan equine encephalitis – Colombia, 1995. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep.* 1995; 44:721–4.
6. Ferro C., Boshell J., Moncayo A.C., Gonzalez M., Ahumada M.L., Kang W., Weaver S.C. Natural enzootic vectors of Venezuelan equine encephalitis virus, Magdalena Valley, Colombia. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9:49–54.
7. Mangiafico J.A., Rossi C.A., Ludwig G.V. Isolation and identification of Venezuelan equine encephalitis virus from a human in Panama. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2002; 67:112–3.
8. Manock S.R., Jacobsen K.H., de Brevo N.B., Russell K.L., Negrete M., Olson J.G., Sanchez J.L., Blair P.J., Smalligan R.D., Quist B.K., Espin J.F., Espinoza W.R., MacCormick F., Fleming L.C., Kochel T. Etiology of acute undifferentiated febrile illness in the Amazon Basin of Ecuador. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2009; 81:146–51.
9. Moncayo A.C., Medina G.M., Kalvatchev Z., Brault A.C., Barrera R., Boshell J., Ferro C., Freire J.E., Navarro J.C., Salas R., De Siger J., Vasquez C., Walder R., Weaver S.C. Genetic diversity and relationships among Venezuelan equine encephalitis virus field isolates from Colombia and Venezuela. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2001; 65:738–46.
10. Navarro J.-C., Medina G., Vasquez C., Coffey L.L., Wang E., Suárez A., Biord H., Salas M., Weaver S.C. Postepizootic persistence of Venezuelan equine encephalitis virus, Venezuela. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11(12):1907–15.
11. Oberste M.S., Fraire M., Navarro R., Zepeda C., Zarate M.L., Ludwig G.V., Kondig J.F., Weaver S.C., Smith J.F., Rico-Hesse R. Association of Venezuelan equine encephalitis virus subtype IE with two equine epizootics in Mexico. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998; 59:100–7.
12. Oberste M.S., Weaver S.C., Watts D.M., Smith J.F. Identification and genetic analysis of Panama-genotype Venezuelan equine encephalitis virus subtype ID in Peru. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998; 58:41–6.
13. Ortiz D.I., Anishchenko M., Weaver S.C. Susceptibility of *Psorophora confinnis* (Diptera: Culicidae) to infection with epizootic (subtype IC) and enzootic (subtype ID) Venezuelan Equine encephalitis viruses. *J. Med. Entomol.* 2005; 42:857–63.
14. Powers A.M., Oberste M.S., Brault A.C., Rico-Hesse R., Schmura S.M., Smith J.F., Kang W., Sweeney W.P., Weaver S.C. Repeated emergence of epidemic/epizootic Venezuelan equine encephalitis from a single genotype of enzootic subtype ID virus. *J. Virol.* 1997; 71:6697–705.
15. Quiroz E., Aguilar P.V., Cisneros J., Tesh R.B., Weaver S.C. Venezuelan equine encephalitis in Panama: fatal endemic disease and genetic diversity of etiologic viral strains. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2009; 3:1–7.
16. Rico-Hesse R., Weaver S.C., de Siger J., Medina G., Salas R.A. Emergence of a new epidemic/epizootic Venezuelan equine encephalitis virus in South America. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92:5278–81.
17. Rivas F., Diaz L.A., Cardenas V.M., Daza E., Bruzon L., Alcalá A., De la Hoz O., Caceres F.M., Aristizabal G., Martinez J.W., Revelo D., De la Hoz F., Boshell J., Camacho T., Calderon L., Olano V.A., Villarreal L.I., Roselli D., Alvarez G., Ludwig G., Tsai T. Epidemic Venezuelan equine encephalitis in La Guajira, Colombia, 1995. *J. Infect. Dis.* 1997; 175:828–32.
18. Scherer W.F., Cupp E.W., Lok J.B. Intestinal threshold of an enzootic strain of Venezuelan equine encephalomyelitis virus in *Culex (Melanoconion) taeniopus* mosquitoes and its implication to vector competency and vertebrate amplifying hosts. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1981; 30:862–9.
19. Turell M.J., Jones J.W., Sardelis M.R., Dohm D.J., Coleman R.E., Watts D.M., Fernandez R., Calampa C., Klein T.A. Vector competence of Peruvian mosquitoes (Diptera: Culicidae) for epizootic and enzootic strains of Venezuelan equine encephalomyelitis virus. *J. Med. Entomol.* 2000; 37:835–9.
20. Vilcarromero S., Aguilar P.V., Halsey E.S., Laguna-Torres V.A., Razuri H., Perez J., Valderrama Y., Gotuzzo E., Suarez L., Cespedes M., Kochel T.J. Venezuelan equine encephalitis and 2 human deaths, Peru. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16(3):553–6. doi: 10.3201/eid1603.090970.
21. Walton T.E., Grayson M.A. Venezuelan equine encephalomyelitis. In: Monath T.P., editor. *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*. Boca Raton Florida: CRC Press; 1988. Vol. IV. P. 203–31.
22. Watts D.M., Callahan J., Rossi C., Oberste M.S., Roehrig J.T., Wooster M.T., Smith J.F., Cropp C.B., Gentra E.M., Karabatsos N., Gübler D., Hayes C.G. Venezuelan equine encephalitis febrile cases among humans in the Peruvian Amazon River region. *Am. J.*

Trop. Med. Hyg. 1998; 58:35–40.
 23. Weaver S.C., Salas R., Rico-Hesse R., Ludwig G.V., Oberste M.S., Boshell J., Tesh R.B. Re-emergence of epidemic Venezuelan equine encephalomyelitis in South America. VEE Study Group. *Lancet.* 1996; 348:436–40.
 24. Weaver S.C. Recurrent emergence of Venezuelan equine encephalomyelitis. In: Scheld W.M., Hughes J. Emerging infections 1. Washington: ASM Press; 1998. P. 27–42.
 25. Weaver S.C., Ferro C., Barrera R., Boshell J., Navarro J.C. Venezuelan equine encephalitis. *Ann. Rev. Entomol.* 2004; 49:141–74.

References

1. Adams A.P., Navarro-Lopez R., Ramirez-Aguilar F.J., Gonzalez I.L., Leal G., Flores-Mayorga J.M., Travassos da Rosa A.P., Saxton-Shaw K.D., Singh A.J., Borland E.M., Powers A.M., Tesh R.B., Weaver S.C., Estrada-Franco J.G. Venezuelan equine encephalitis virus activity in the gulf Coast region of Mexico, 2003–2010. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012; 6(11):e1875. doi: 10.1371/journal.pntd.0001875.
 2. Aguilar P.V., Greene I.P., Coffey L.L., Medina G., Moncayo A.C., Anishchenko M., Ludwig G.V., Turell M.J., O'Guinn M.L., Lee J., Tesh R.B., Watts D.M., Russell K.L., Hice C., Yanoviak S., Morrison A.C., Klein T.A., Dohm D.J., Guzman H., Travassos da Rosa A.P., Guevara C., Kochel T., Olson J., Cabezas C., Weaver S.C. Endemic Venezuelan equine encephalitis in northern Peru. *Emerg. Inf. Dis.* 2004; 10(5):880–8.
 3. Aguilar P.V., Adams A.P., Suarez V., Beingolea L., Vargas J., Manock S., Freire J., Espinoza W.R., Felices V., Diaz A., Liang X., Roca Y., Weaver S.C., Kochel T.J. Genetic characterization of Venezuelan equine encephalitis virus from Bolivia, Ecuador and Peru: identification of a new subtype ID lineage. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2009; 3(9):e514. doi: 10.1371/journal.pntd.0000514.
 4. Brault A.C., Powers A.M., Weaver S.C. Vector infection determinants of Venezuelan equine encephalitis virus reside within the E2 envelope glycoprotein. *J. Virol.* 2002; 76:6387–92.
 5. Centers for Disease Control and Prevention. Venezuelan equine encephalitis – Colombia, 1995. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep.* 1995; 44:721–4.
 6. Ferro C., Boshell J., Moncayo A.C., Gonzalez M., Ahumada M.L., Kang W., Weaver S.C. Natural enzootic vectors of Venezuelan equine encephalitis virus, Magdalena Valley, Colombia. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9:49–54.
 7. Mangiafico J.A., Rossi C.A., Ludwig G.V. Isolation and identification of Venezuelan equine encephalitis virus from a human in Panama. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2002; 67:112–3.
 8. Manock S.R., Jacobsen K.H., de Brevo N.B., Russell K.L., Negrete M., Olson J.G., Sanchez J.L., Blair P.J., Smalligan R.D., Quist B.K., Espin J.F., Espinoza W.R., MacCormick F., Fleming L.C., Kochel T. Etiology of acute undifferentiated febrile illness in the Amazon Basin of Ecuador. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2009; 81:146–51.
 9. Moncayo A.C., Medina G.M., Kalvatchev Z., Brault A.C., Barrera R., Boshell J., Ferro C., Freire J.E., Navarro J.C., Salas R., De Siger J., Vasquez C., Walder R., Weaver S.C. Genetic diversity and relationships among Venezuelan equine encephalitis virus field isolates from Colombia and Venezuela. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2001; 65:738–46.
 10. Navarro J.-C., Medina G., Vasquez C., Coffey L.L., Wang E., Suarez A., Bjord H., Salas M., Weaver S.C. Postepizootic persistence of Venezuelan equine encephalitis virus, Venezuela. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11(12):1907–15.
 11. Oberste M.S., Fraire M., Navarro R., Zepeda C., Zarate M.L., Ludwig G.V., Kondig J.F., Weaver S.C., Smith J.F., Rico-Hesse R. Association of Venezuelan equine encephalitis virus subtype 1E with two equine epizootics in Mexico. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998; 59:100–7.
 12. Oberste M.S., Weaver S.C., Watts D.M., Smith J.F. Identification and genetic analysis of Panama-genotype Venezuelan equine encephalitis vi-

rus subtype ID in Peru. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998; 58:41–6.
 13. Ortiz D.I., Anishchenko M., Weaver S.C. Susceptibility of *Psorophora confinis* (Diptera: Culicidae) to infection with epizootic (subtype IC) and enzootic (subtype ID) Venezuelan Equine encephalitis viruses. *J. Med. Entomol.* 2005; 42:857–63.
 14. Powers A.M., Oberste M.S., Brault A.C., Rico-Hesse R., Schmura S.M., Smith J.F., Kang W., Sweeney W.P., Weaver S.C. Repeated emergence of epidemic/epizootic Venezuelan equine encephalitis from a single genotype of enzootic subtype ID virus. *J. Virol.* 1997; 71:6697–705.
 15. Quiroz E., Aguilar P.V., Cisneros J., Tesh R.B., Weaver S.C. Venezuelan equine encephalitis in Panama: fatal endemic disease and genetic diversity of etiologic viral strains. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2009; 3:1–7.
 16. Rico-Hesse R., Weaver S.C., de Siger J., Medina G., Salas R.A. Emergence of a new epidemic/epizootic Venezuelan equine encephalitis virus in South America. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92:5278–81.
 17. Rivas F., Diaz L.A., Cardenas V.M., Daza E., Bruzon L., Alcalá A., De la Hoz O., Caceres F.M., Aristizabal G., Martinez J.W., Revelo D., De la Hoz F., Boshell J., Camacho T., Calderon L., Olano V.A., Villarreal L.I., Roselli D., Alvarez G., Ludwig G., Tsai T. Epidemic Venezuelan equine encephalitis in La Guajira, Colombia, 1995. *J. Infect. Dis.* 1997; 175:828–32.
 18. Scherer W.F., Cupp E.W., Lok J.B. Intestinal threshold of an enzootic strain of Venezuelan equine encephalomyelitis virus in *Culex* (Melanoconion) taeniopus mosquitoes and its implication to vector competency and vertebrate amplifying hosts. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1981; 30:862–9.
 19. Turell M.J., Jones J.W., Sardelis M.R., Dohm D.J., Coleman R.E., Watts D.M., Fernandez R., Calampa C., Klein T.A. Vector competence of Peruvian mosquitoes (Diptera: Culicidae) for epizootic and enzootic strains of Venezuelan equine encephalomyelitis virus. *J. Med. Entomol.* 2000; 37:835–9.
 20. Vilcarromero S., Aguilar P.V., Halsey E.S., Laguna-Torres V.A., Razuri H., Perez J., Valderrama Y., Gotuzzo E., Suarez L., Cespedes M., Kochel T.J. Venezuelan equine encephalitis and 2 human deaths, Peru. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16(3):553–6. doi: 10.3201/eid1603.090970.
 21. Walton T.E., Grayson M.A. Venezuelan equine encephalomyelitis. In: Monath T.P., editor. *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*. Boca Raton Florida: CRC Press; 1988. Vol. IV. P. 203–31.
 22. Watts D.M., Callahan J., Rossi C., Oberste M.S., Roehrig J.T., Wooster M.T., Smith J.F., Cropp C.B., Gentrau E.M., Karabatsos N., Gübler D., Hayes C.G. Venezuelan equine encephalitis febrile cases among humans in the Peruvian Amazon River region. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998; 58:35–40.
 23. Weaver S.C., Salas R., Rico-Hesse R., Ludwig G.V., Oberste M.S., Boshell J., Tesh R.B. Re-emergence of epidemic Venezuelan equine encephalomyelitis in South America. VEE Study Group. *Lancet.* 1996; 348:436–40.
 24. Weaver S.C. Recurrent emergence of Venezuelan equine encephalomyelitis. In: Scheld W.M., Hughes J. Emerging infections 1. Washington: ASM Press; 1998. P. 27–42.
 25. Weaver S.C., Ferro C., Barrera R., Boshell J., Navarro J.C. Venezuelan equine encephalitis. *Ann. Rev. Entomol.* 2004; 49:141–74.

Authors:

Petrov A.A., Lebedev V.N., Ruchko V.M., Karulina N.V., Borisevich S.V. The 48th Central Research Institute of the RF Ministry of Defense. Sergiev Possad, Russian Federation.

Об авторах:

Петров А.А., Лебедев В.Н., Ручко В.М., Карулина Н.В., Борисевич С.В. «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации. Российская Федерация, Сергиев Посад.

Поступила 14.02.14.