

DOI: 10.31677/2072-6724-2023-68-3-287-301

УДК 619:578.8: 616-036.22

## ЛАГОВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ЗАЙЦЕВ И КРОЛИКОВ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ЭПИЗООТИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ В МИРЕ И РОССИИ

**С.С. Терентьев**, кандидат биологических наук

**О.И. Захарова**, кандидат ветеринарных наук

**О.А. Бурова**, кандидат ветеринарных наук

**Т.В. Овсяхно**, кандидат ветеринарных наук

**С.Ш. Спицина**, кандидат ветеринарных наук

**И.В. Яшин**, кандидат ветеринарных наук

**А.А. Блохин**, кандидат ветеринарных наук

*Нижегородский научно-исследовательский ветеринарный институт – филиал Федерального исследовательского центра вирусологии и микробиологии, Нижний Новгород, Россия*

**E-mail:** info@ficvim.ru

**Ключевые слова:** вирусная геморрагическая болезнь кроликов, синдром коричневой печени европейского зайца, вирус, этиология, распространение, профилактика.

**Реферат.** Вирусная геморрагическая болезнь кроликов (RHD, ВГБК) и синдром коричневой печени европейского зайца (EBHS) представляют собой две схожие болезни, поражающие животных семейства зайцевые, вызываемые близкородственными лаговирusernameами и проявляющиеся острой и летальной формой гепатита и тромбогеморрагическим синдромом во всех органах, особенно в легких и печени. Эти два вируса тесно связаны генетически и антигенно и имеют приблизительно 76% идентичности. Возбудителем EBHS является вирус генотипа GI.1. К нему восприимчивы различные виды рода зайцев и флоридские кролики. ВГБК вызывают вирусы двух генотипов: RHDV-GI.1 и RHDV-GI.2. Первый генотип (RHDV-GI.1) строго специфичен для кроликов, в то время как второй (RHDV-GI.2) имеет более широкий круг восприимчивых животных и поражает не только зайцевых, но и барсуков обыкновенных и рыжебрюхих кабарог. Кроме того, из-за отсутствия перекрестного иммунитета между RHDV-GI.1 и RHDV-GI.2 и широкого круга хозяев второй генотип вытесняет первый из восприимчивых популяций, что делает его в эпизоотологическом плане более опасным. Болезни имеют высокую заболеваемость и высокую летальность – до 90%. С учетом высокой устойчивости вируса в окружающей среде, болезнь способна нанести серьезный экономический ущерб. Контроль болезней эффективно реализуется с помощью вакцинации и общих карантинных и профилактических мер. Однако это касается только ВГБК первого и второго типа, против которого существуют вакцины. Вакцины против синдрома коричневой печени европейского зайца в настоящее время не разработаны.

## LAGOVIRUS INFECTIONS OF HARES AND RABBITS: REVIEW OF LITERATURE AND EPIZOOTIC SITUATION IN THE WORLD AND RUSSIA

**S.S. Terentyev**, PhD in Biological Sciences

**O.I. Zakharova**, PhD in Veterinary Sciences

**O.A. Burova**, PhD in Veterinary Sciences

**T.V. Ovsyukhno**, PhD in Veterinary Sciences

**S.Sh. Spitsina**, PhD in Veterinary Sciences

**I.V. Yashin**, PhD in Veterinary Sciences

**A.A. Blokhin**, PhD in Veterinary Sciences

*Nizhny Novgorod Research Veterinary Institute - the branch of the Federal Research Center of Virology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia*

**E-mail:** info@ficvim.ru

**Keywords:** rabbit viral hemorrhagic disease, European hare brown liver syndrome, virus, aetiology, spread, prevention.

**Abstract.** Rabbit viral hemorrhagic disease (RHD) and European hare brown liver syndrome (EBHS) are two similar diseases affecting animals of the hare family, caused by closely related lagoviruses and manifesting as an acute and fatal form of hepatitis and thrombohemorrhagic syndrome in all organs, especially the lungs and liver. The two viruses are closely related genetically and antigenically and share approximately 76% identity. The causative agent of EBHS is a virus of genotype GII.1. Various species of hares and Florida rabbits are susceptible to it. VGBV is caused by viruses of two genotypes: RHDV-GI.1 and RHDV-GI.2. The first genotype (RHDV-GI.1) is strictly specific for rabbits. In contrast, the second (RHDV-GI.2) has a broader range of susceptible animals and affects not only hares but also common badgers and red-bellied musk deer. In addition, due to the lack of cross-immunity between RHDV-GI.1 and RHDV-GI.2 and a wide range of hosts, the second genotype displaces the first of the susceptible populations, which makes it more dangerous in epidemiological terms. The diseases have high morbidity and high mortality - up to 90%. Given the high persistence of the virus in the environment, the disease can cause severe economic damage. Disease control is effectively achieved through vaccination, general quarantine, and preventive measures. However, this only applies to VGBV types 1 and 2, for which vaccines exist. Currently, no vaccines are developed against brown liver syndrome in the European hare.

Вирусная геморрагическая болезнь кроликов (ВГБК, RHD) и синдром коричневой печени европейского зайца (EBHS) представляют собой две схожие болезни, поражающие животных семейства зайцевые, вызываемые лаговирusernameами и проявляющиеся острой и летальной формой гепатита и тромбогеморрагическим синдромом во всех органах, особенно в легких и печени.

Вирус геморрагической болезни кроликов имеет тенденцию к мутациям и способен наносить серьёзный экономический ущерб за счёт высокой летальности среди кроликов и необходимости выполнения мероприятий по ликвидации очага заболевания. Кроме того, есть экологическая опасность, поскольку дикие кролики и зайцы служат кормовой базой для многих хищников. Поэтому является актуальным изучение свойств вируса, источников, путей передачи, а также методов диагностики и способов ликвидации болезни.

Цель работы – обобщить актуальные научные данные по вирусной геморрагической болезни кроликов и синдрому европейского зайца, изучить эпизоотическую ситуацию в мире и Российской Федерации.

## ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Поиск научных источников проводили путём скрининга международных баз научного цитирования Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar, Mendeley, ResearchGate и РИНЦ. Критериями служили ключевые слова: геморрагическая болезнь кроликов (haemorrhagic disease of rabbits), RHDV, синдром коричневой печени европейского зайца

(european brown hare syndrome), EBHSV распространение (spread), вирус (virus). После исключения повторяющихся и непроверенных данных, выбора публикаций, полностью соответствующих цели работы, отобрано 59 источников.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Этиология болезни.** Возбудители синдрома коричневой печени европейского зайца (European brown hare syndrome (EBHS)) и вирусной геморрагической болезни кроликов (Rabbit hemorrhagic disease (RHD)) относятся к роду *Lagovirus* семейства *Caliciviridae* [1]. Болезнь характеризуется выраженным поражением печени и нарушением регуляции свертывания крови.

Вирусы EBHS и RHD являются близкородственными (сходство нуклеотидного состава VP60 составляет 70%) и представляют собой небольшой безоболочечный вирус диаметром примерно от 30 до 35 нм. Икосаэдрический капсид вируса расположен вокруг положительно-полярной нити РНК размером примерно 7,4 kb.

РНК имеет две открытые рамки считывания (ORF). ORF1 кодирует полипротеин примерно из 2334 аминокислот, который подвергается процессингу протеазами с образованием нескольких неструктурных белков, включая РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp) и капсидный белок (VP60). ORF2 кодирует небольшой белок (VP10) с неизвестной функцией [2].

Впервые вирусная геморрагическая болезнь кроликов (ВГБК первого типа, RHDV-

GI.1) была выявлена в Китае в 1984 г.<sup>1</sup>. С того времени, обладая высоким мутационным потенциалом, вирус эволюционировал в различные генотипы: GI.1a (RHDVa или G6); GI.1b (G1); GI.1c (G2) и GI.1d (G3–G5) [3, 4].

В 2010 г. во Франции появился генетически и антигенно отличный вирус, названный ВГБК второго типа (RHDV-GI.2 (GI.2)), который вызывал заболевание, очень похожее на ВГБК первого типа. В настоящее время есть сведения, указывающие на то, что в данный момент ВГБК второго типа вытесняет ВГБК первого типа во многих странах мира [5, 6].

Генотипы GI.1 и GI.2 являются патогенными для животных, в первую очередь, кроликов и зайцев. Вирусы генотипов GI.3 (представлен RCV-E1 (*Lagovirus europaeus* /GI.3)), GI.4 (представлен RCV-A1 (*Lagovirus europaeus* /

GI.4) и RCV-E2 (*Lagovirus europaeus* /GI.4d)) не вызывают болезни у кроликов и зайцев [7, 8].

Возбудителей синдрома коричневой печени европейского зайца (EBHSV) разделяют на два генотипа: GI.1 (вызывает EBHS) и GI.2, который включает непатогенные штаммы лаговировусов. На данный момент среди генотипа GI.1 были описаны варианты: GI.1a (GI/ группа А), GI.1b (GI.3/группа В) и GI.1c (GI/ группа В) [7, 8].

Изоляты ВГБК, выделенные из патологического материала, полученного в разных географических регионах, обладают высоким гомологичностью нуклеотидных последовательностей. Различия в нуклеотидах и аминокислотах между штаммами RHDV колеблются между 1–10%, а у RHDV-GI.2 1–6%, что намного ниже, чем различия, наблюдаемые у других калицивирусов [9].

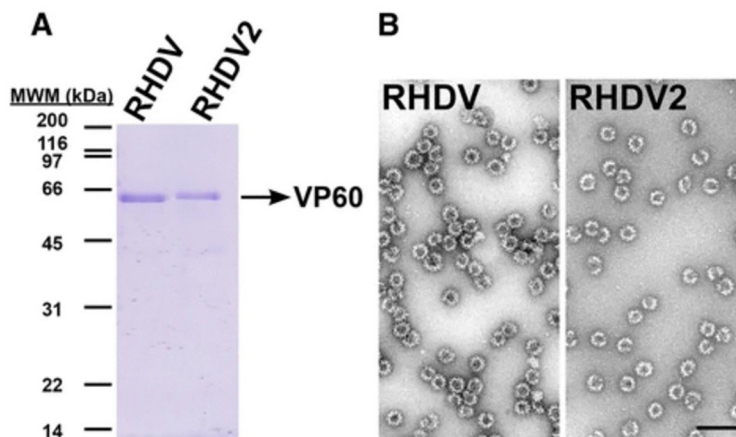


Рис. 1. Электронная микроскопия RHDV и RHDV-GI.2 частиц VP60. Масштабная линейка, 100 нм [10]

Electron microscopy of RHDV and RHDV-GI.2 VP60 particles. Scale bar, 100 nm [10]

Анализ результатов электронной микроскопии показал высокое визуальное сходство между RHDV и RHDV-GI.2. На рис. 1 они выглядят как вирусоподобные частицы диаметром 40 нм. Вирионы ВГБК выглядят как частицы диаметром 32–35 нм, лишенные внешней оболочки с кольцеобразным капсидом (25–27 нм в диаметре). От капсида в стороны через одинаковые промежутки расходятся 10 коротких отростков [1, 9].

**Устойчивость вирусов.** Вирусы RHD и EBHS инактивируется за час при температуре 50 °С. Стабильны при pH 4,5–10,5, инактивируются при pH > 12. В биологических материалах

они сохраняют вирулентность длительное время. Так, в охлажденном или замороженном мясе кролика, а также в разлагающихся тушах и фекалиях до 4 месяцев при температуре до 22 °С, а при 60 °С инактивируется за двое суток. В суспензии тканей органов ВГБК способен выживать до 7 месяцев при температуре 20 °С [3].

**Восприимчивые животные.** Лаговировусные инфекции характерны для широкого спектра видов животных семейства зайцевых.

RHDV-GI.1 поражает как диких, так и домашних кроликов и практически не встречается у зайцев, кроме случая обнаружения его у иберийского зайца (*L. granatensis*) [10].

<sup>1</sup>OIE, 2019: Rabbit Haemorrhagic Disease (Technical Disease Card). 1–7. Available online: [https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Animal\\_Health\\_in\\_the\\_World/docs/pdf/Disease\\_cards/RHD.pdf](https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Animal_Health_in_the_World/docs/pdf/Disease_cards/RHD.pdf) (accessed on 3 October 2020). Дата обращения: 05.12.2022

RHDV-GI.2 вызывает болезнь у многих видов зайцев и кроликов: ардинского обыкновенного зайца (*L. capensis*), корсиканского зайца (*L. corsicanus*), зайца-беляка (*L. timidus*), европейского зайца (*L. europaeus*), дикого кролика (*O. cuniculus*). Доказано, что RHDV-GI.2 может передаваться от кроликов зайцам [11].

Последние исследования показали, что RHDV-GI.2 способен вызывать системную инфекцию у барсука обыкновенного (*Meles meles*) [12] и рыжебрюхих кабарог (*Moschus sifanicus*) [13].

В полевых и лабораторных экспериментах было доказано, что мыши *Apodemus sylvaticus* и *Mus spretus*, обитающие в тесной экологической связи с дикими кроликами Испании, обладают бессимптомным вирус-носительством. Предположительно, мыши заражаются RHDV после контакта с фекалиями кроликов либо в кроличьих норах. Вирус находили в печени мышей, при этом характерных для болезни поражений и клинических симптомов не возникало. Кроме того, вирус был выделен и из фекалий зараженных мышей, что указывает на определенную роль грызунов в эпизоотическом процессе [14, 15].

Важной особенностью RHDV GI.1 является то, что он не способен вызывать тяжелые формы заболевания у молодых особей до 9-недельного возраста, а RHDV GI.2 – у животных не моложе 4 недель [16]. Это связано в основном с тем, что у молодых кроликов не происходит представления антигенов гистогрупп крови на слизистых оболочках пищеварительной и респираторной системы, либо оно происходит не полностью и вирус не способен к ним прикрепиться. Однако при условии занесения вируса в печень, он способен закрепиться на рецепторах гепатитов, проникнуть в клетку и начать реплицироваться [17].

EBHSV способен инфицировать и широко распространяться среди европейских зайцев, в меньшей степени – в популяциях других зайцев: ардинского обыкновенного, корсиканского, иберийского, зайца-беляка. Имеются данные о заражении флоридского кролика (*Sylvilagus floridanus*) [2].

**Пути передачи вируса.** Возбудители EBHSV и RHDV передаются при прямом контакте, путями передачи являются фекально-оральный, назальный, конъюнктивальный. Однако из-за высокой устойчивости вирионов в окружающей среде имеет место непрямая передача через контаминированное оборудование, транспортные средства и инструменты, а также через людей, насекомых, птиц и грызунов. Имеются данные, доказывающие, что крольчата могут

быть бессимптомными распространителями RHDV GI.1 [18].

Полевые данные показали наличие вирионов EBHSV в содержимом кишечника лисицы [18]. Чуть раньше был поставлен эксперимент, в котором собак кормили печенью кроликов больных RHD. Вирус обнаруживался в фекалиях подопытных животных [19]. Более детальные исследования, проведенные в Италии, показали, что вирус может сохранять вирулентность пройдя через кишечник волка, при этом речь не идет о репликации в организме хищника или скрытом вирус-носительстве [20].

От инфицированных зайцев RHDV-GI.2 передается кроликам как при прямом, так и непрямом контакте с последующим развитием заболевания [18, 19].

ВГБК присутствует в крови, органах, выделениях, на коже и шерсти инфицированных животных, выделяется в больших количествах с мочой и фекалиями [5, 17].

**Распространение болезни.** Вирусная геморрагическая болезнь кроликов является высококонтагиозной, распространенной на всех континентах, где присутствует европейский кролик, тогда как синдром коричневой печени зайцев встречается только в Европе [1].

Первое массовое заболевание RHD зарегистрировано зимой 1983 г. в провинции Цзянсу Китайской Народной Республики. Болезнь распространилась среди ангорских кроликов, убив за 9 месяцев около 14 млн животных [21]. После этой вспышки в 1984 г. данную болезнь описали и определили её вирусную природу. С импортом меха болезнь распространилась в Корею, а в 1986 г. была зарегистрирована в Италии, Испании, Португалии и Франции, где она вызвала серьезное долгосрочное сокращение размера популяции кроликов. В Северную и Южную Америку болезнь была занесена с зараженным мясом кролика из Китая в 1988 г. [1, 21]. В Австралию RHDV завезли в 1995 г. в качестве средства биологической борьбы с кроликами. Он быстро распространился и за несколько лет сократил популяцию диких кроликов на 85%, после чего к 2013 г. популяция медленно восстановилась [23].

В 2010 г. во Франции был идентифицирован новый вариант RHDV с уникальным генетическим и антигенным профилем, получивший обозначение RHDV-GI.2 у диких и вакцинированных кроликов в кролиководческих комплексах. Летом этого же года RHDV-GI.2 был обнаружен в Италии, на Пиренейском полуострове и Великобритании. В 2017 г. вирус получил обозначение RHDV-GI.2 [24]. В 2013 г. во Франции RHDV-GI.2 был выделен

из патологического материала павших диких зайцев, после чего стало понятно, что новый вирус опасен не только для кроликов [25].

После появления RHDV-GI.2 начал распространяться по миру, вызывая падеж среди домашних, диких кроликов и зайцев [26].

Первый случай регистрации RHDV-GI.2 в Австралии произошел весной 2014 г., заболевание распространилось в популяции диких кроликов континента за 2 года, сократив их численность примерно на 60%. В данный момент в популяции диких кроликов Австралии регистрируется преимущественно RHDV-GI.2 [18].

В январе 2017 г. была зарегистрирована вспышка RHDV-GI.2 в Нидерландах среди диких зайцев [27]. Первое сообщение о регистрации RHDV-GI.2 в Северной Америке было в 2016 г. в Квебеке (Канада). В 2018 г. произошла вспышка на острове Ванкувер и в других регионах Канады, патоген выявили среди диких и домашних кроликов [28].

В США эмерджентный вирус впервые зарегистрирован в 2018 г. у домашнего кролика в Огайо<sup>1</sup>. В 2020 г. на юго-западе США и в Мексике был зарегистрирован всплеск заболеваемости, вызванный RHDV-GI.2, среди чернохвостых зайцев (*L. californicus*), зайцев-антилоп (*L. alleni*), пустынных кроликов (*S. audubonii*) и горных кроликов (*S. nuttallii*), при этом смертность превысила более 90%<sup>2</sup>.

В китайской провинции Сычуань RHDV-GI.2 был обнаружен в апреле 2020 г., что стало первым сообщением о вирусе на территории страны [29].

На территории Нигерии в 2020 г. было зарегистрировано несколько вспышек RHDV-GI.2

на фермах, занимающихся кролиководством [13].

В 2022 г. ГБК была зарегистрирована во многих странах мира. В Норвегии вспышка зарегистрирована 17 января в графстве Вестленд в частном хозяйстве [8]. Израиль 5 июля сообщил о двух вспышках в центральном регионе<sup>3</sup>. В сентябре 2022 г. болезнь зарегистрировали в Норвегии сразу в трёх графствах: Хадсель, Бё, и Окнес<sup>4</sup>. ЮАР сообщило о вспышке 18 ноября в провинции Северный Кейп среди диких кроликов<sup>5</sup>.

Впервые в России ВГБК зарегистрирована в 1986 г. на Дальнем Востоке на пограничной с Китаем территории, откуда патологический материал в виде шкур был отправлен на Воскресенскую фетровую фабрику. Оттуда болезнь начала распространяться по Московской области и другим регионам России. Уже в 1987 г. ВГБК была зарегистрирована в 31 регионе страны [30].

В 2015 г. на территории РФ зарегистрирована вспышка ВГБК в Республике Марий Эл, в 2016 г. в Орловской, Белгородской областях и Республике Коми, в 2017 г. в Забайкальском крае<sup>6</sup>.

В октябре 2018 г. в ФГБНУ Федеральный исследовательский центр вирусологии и микробиологии, впервые выделили RHDV-GI.2 из патологического материала, отобранного от павших кроликов Тверской области. В ноябре вирус обнаружили и в Московской области<sup>7</sup>. Уже в январе 2019 г. вирус выделили в Красноярском крае, а затем в Тульской области и Забайкальском крае, где на приусадебных хозяйствах произошла вспышка заболевания кроликов привитых от RHD с большим падежом поголовья. Диагностика установила RHDV-

<sup>1</sup>USDA. (2020). Rabbit hemorrhagic disease virus, type 2. USDA, Animal and plant health inspection service. URL: [https://www.aphis.usda.gov/animal\\_health/downloads/RHDV-GI.2.pdf](https://www.aphis.usda.gov/animal_health/downloads/RHDV-GI.2.pdf) Accessed 17.11.2022. Дата обращения: 15.02.2023

<sup>2</sup>House Rabbit Society. Rabbit Hemorrhagic Disease Virus (RHDV). Available online: <https://rabbit.org/rhdv/#southwest>. Accessed on 22 February 2021 (дата обращения: 11.12.2022).

<sup>3</sup>Ministry of Agriculture and Rural Affairs of the People's Republic of China. Regional Veterinary Lab Reports. Available at. URL: [http://www.moa.gov.cn/xw/bmdt/201805/t20180521\\_6142681.htm](http://www.moa.gov.cn/xw/bmdt/201805/t20180521_6142681.htm) Accessed 21.05.2018 Дата обращения: 15.02.2023

<sup>4</sup>Norwegian Food Safety Authority Head Office URL: [https://www.nrk.no/nordland/massedod-av-harer-i-hadsel\\_-bo\\_-oknes-og-andoy-1.16119139](https://www.nrk.no/nordland/massedod-av-harer-i-hadsel_-bo_-oknes-og-andoy-1.16119139) Accessed 01.10.2022 (дата обращения: 11.12.2022).

<sup>5</sup>Department of Agriculture Land Reform and Rural Development. URL: <https://www.gov.za/speeches/agriculture-land-reform-and-rural-development-announces-outbreak-rabbit-hemorrhagic-disease> Accessed 17.11.2022. Дата обращения: 11.02.2023

<sup>6</sup>Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору (Россельхознадзор). URL: <https://cerberus.vetrif.ru/cerberus/regionalization/pub> (дата обращения: 07.01.2023).

<sup>7</sup>Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору (Россельхознадзор). URL: <https://cerberus.vetrif.ru/cerberus/regionalization/pub> (дата обращения: 02.12.2022).

GI.21. Группой ученых из отобранных образцов в 2020 г. был выделен изволят ВГБК2 (RHDV-GI.2 RUS69/2018) [31]. В 2021 г. Республика Саха, Краснодарский и Забайкальский края, Тверская и Челябинская области были объявлены неблагополучными по ВГБК. В 2022 г. к неблагополучным областям добавилась Республика Марий Эл [31].

Вирус синдрома коричневой печени впервые выделен и описан в Швеции в 1980 г. Однако в 1976 г. в Англии были описаны характерные поражения печени у мертвых зайцев. Постепенно происходит замена EBHSV-GII.a на EBHSV-GII.b [32]. В настоящий момент EBHSV периодически регистрируется по всей территории стран Европейского союза (ЕС) [2, 33, 34]. Данные о наличии вируса за пределами стран ЕС, в т.ч. в России, отсутствуют.

**Патогенез.** Патогенез, динамика развития клинических симптомов и патологических изменений как при обоих типах ВГБК, так и синдроме коричневой печени зайцев почти идентичны. После проникновения в организм RHDV-GI.1, RHDV-GI.2 или EBHSV связываются с антигенами гистологической группы крови и проявляют тропность к гепатоцитам, макрофагам и эндотелиальным клеткам [5].

Репликация вируса происходит в течение 36–72 ч после заражения. Прогрессирование заболевания коррелирует с повышенным апоптозом гепатоцитов и эндотелиальных клеток печени (острый гепатит). Происходит нарушение коагуляции за счет увеличения протромбинового времени, повышается деградация фибрина и снижается активность антитромбина III, что приводит к образованию микротромбов, диссеминированному внутрисосудистому свёртыванию крови. Наступает респираторный ацидоз, гипогликемия, повышается активность креатининкиназы, что указывает на полиорганную недостаточность, которая в конечном итоге приводит к смерти [35].

Кроме вышеописанных изменений, в течение первых 48–72 ч после заражения происходит нарушение иммунного ответа с индукцией системного апоптоза лимфоцитов и особенно Т-клеток, в результате чего резистентность организма утрачивается практически полностью. Перед смертью наблюдается тяжелая лейкопения [22]. После инфицирования RHDV происходит увеличение провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, печени и селезенке молодых и взрослых особей, а также

противовоспалительных цитокинов у взрослых кроликов [36].

**Клинические признаки.** Инкубационный период длится 1–3 дня, а смерть обычно наступает через 12–36 ч. после начала заболевания.

Существуют следующие клинические формы течения RHD и EBHS [14, 29, 37]:

- сверхострая форма, отличается внезапной смертью без предшествующих клинических признаков;

- острая форма, характеризуется угнетением, анорексией, апатией, учащенным дыханием, анемией, а у некоторых животных проявляются диарейный синдром, истечения из носа (кровянистые или желтые), смерть наступает через 1–3 дня, у отдельных особей регистрируют угнетение;

- подострая форма с легким клиническими симптомами, и животные выздоравливают в течение 2–3 дней;

- субклиническая форма встречается у кроликов младше 6 недель. Она характеризуется тяжелой, генерализованной желтухой, потерей массы и летаргией. Смерть может наступить через 1–2 недели, но некоторые кролики выживают.

Павшие животные обычно лежат на правом боку с вытянутыми конечностями и запрокинутой головой, иногда – на груди, с подбрюшными передними конечностями (рис. 2). Шерстный покров гладкий или слегка взъерошен, слабо удерживается в волосяных фолликулах [38].

Показатели смертности при RHD достигают 50–90%. Перед смертью у кроликов могут возникать судорожные движения конечностей. Имеются данные, что EBHSV со смертельным исходом, летальный исход болезни чаще наступает у самцов [39].

RHD и EBHSV характеризуются острым некротизирующим гепатитом и кровоизлияниями в органах. Иногда в начале болезни наблюдается трахеит. Всегда присутствует внутрисосудистое свертывание крови во многих органах, особенно в легких, сердце и почках. Сердце обычно увеличено в объеме, стенки желудочков растянуты, под эндо- и эпикардом множественные точечные и пятнистые кровоизлияния. Селезенка набухает и увеличивается, приобретает темно-вишневый цвет. Почки красно-коричневого цвета, с мелкоточечными кровоизлияниями под капсулой. В желудочно-

<sup>1</sup>ФГБНУ Федеральный исследовательский центр вирусологии и микробиологии, Третий случай обнаружения вируса геморрагической болезни кроликов нового типа — ВГБК-2 в Российской Федерации. URL: <https://ficvim.ru/2019/02/tretij-sluchaj-obnaruzheniya-virusa-gemorragicheskoy-bolezni-krolikov-novogo-tipa-vgbk-2-v-rossijskoj-federacii/> (дата обращения: 08.02.2023).

кишечном тракте отмечают катаральное воспаление [3, 9].

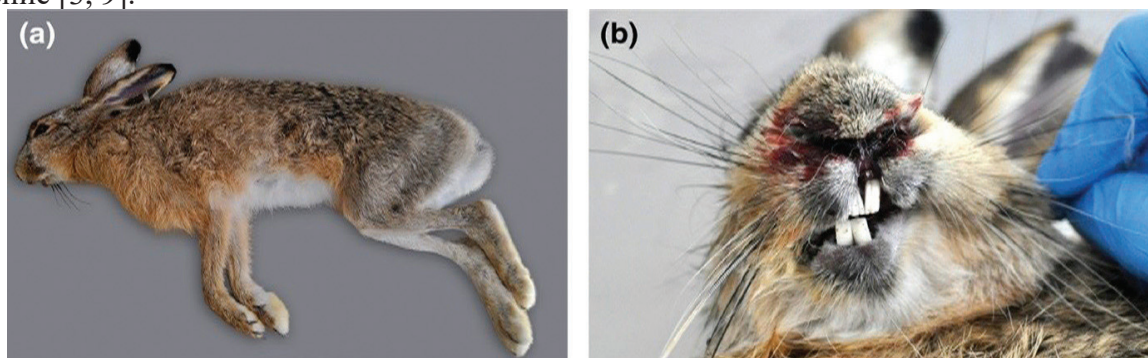


Рис. 2. Заяц-русак, погибший от RHDV-GI.2: а – общий вид; б – кровянистые носовые истечения [38]

Brown hare killed by RHDV-GI.2: a – general appearance; b – bloody nasal discharge [38]

Типичная макроскопическая картина при вскрытии кролика зараженного RHDV представлена на рис. 3. Печень бледная (отмечена стрелкой вниз), с выраженным ретикулярным

рисунком, в легких обнаруживаются мультифокальные кровоизлияния (отмечены стрелкой вверх), в брюшной полости обнаруживается кровь [9, 15].

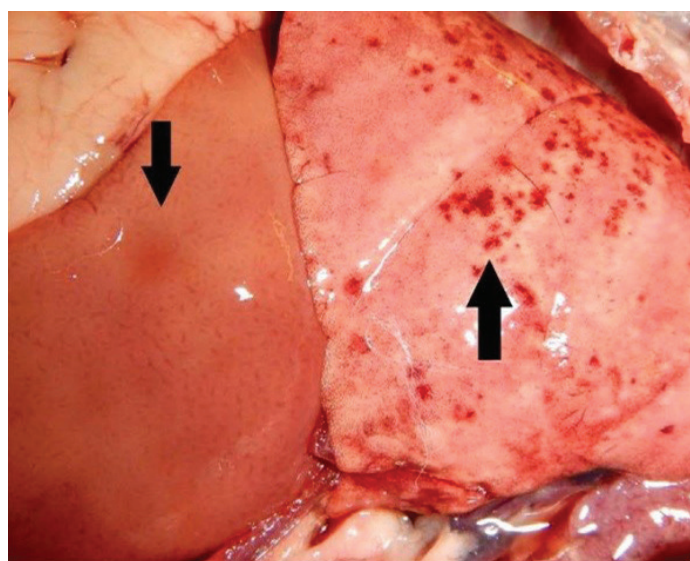


Рис. 3. Картина вскрытия павшего кролика: стрелками показаны геморрагии в паренхиме печени и тканях легких [9]

Autopsy pictures of a dead rabbit: arrows show haemorrhages in the liver parenchyma and lung tissues [9]

В гистологических срезах печени обнаруживают диффузный, панлобулярный, некротизирующий гепатит с массивным застоем крови в капиллярах (рис. 4). В почках внутри гломерулярных пучков (которые отмечены знаком ► на рис. 5) обнаруживают гиалиновые тромбы в гломерулярных капиллярах.

При заражении EBHSV чаще наблюдается литический некроз печеночных долей, жировая дистрофия и гиперемия печени, чем при ин-

фицировании RHDV GI.2, однако определить возбудителя только по патолого-анатомической картине или гистологическим срезам не представляется возможным [40].

Доброкачественные вирусы GI.4, GI.3 и EBHSV GI.2, имеют тропизм к кишечнику и не вызывают заболеваний и патологических изменений. При этом их можно выделить из кишечника и фекалий инфицированных особей [33].

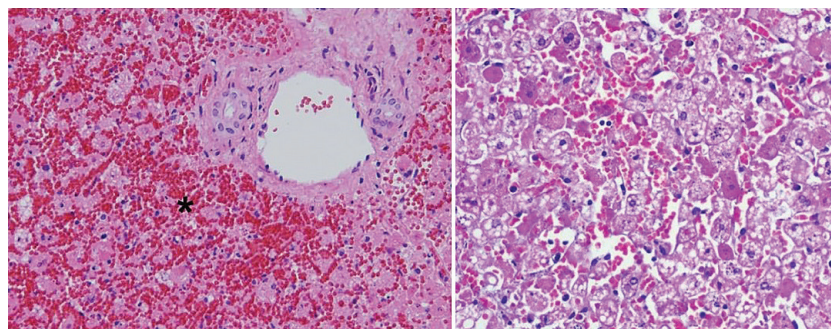


Рис. 4. Микроскопическая картина печени инфицированного RHDV GI.2 кролика. Окраска гематоксилин-эозином. Левый срез – увеличение x20, правый – x40 [9].

Microscopic picture of the liver of an RHDV GI.2 infected rabbit. Hematoxylin-eosin staining. Left slice – magnification x20, right – x40 [9].

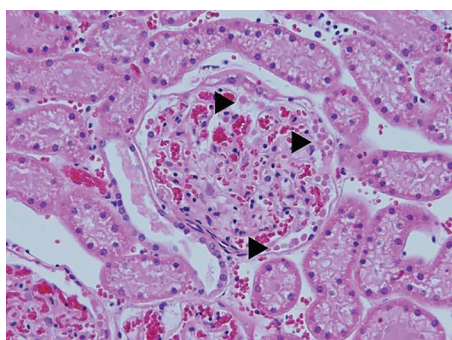


Рис. 5. Микроскопическая картина почки зайца-беляка, инфицированного RHDV GI.2. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение x40 [9, 15]

Microscopic picture of the liver of an RHDV GI.2 infected rabbit. Hematoxylin-eosin staining. Left slice – magnification x20, right – x40 [9, 15]

**Иммунитет.** У кроликов, выживших после инфицирования RHDV-GI.1, вырабатывается устойчивый иммунитет, в том числе и к родственным штаммам, но не к RHDV-GI.2, который вызывает болезнь с высокой вероятностью летального исхода, в том числе у молодых особей от привитых крольчих. RHDV-GI.2 способен также вызвать болезнь у кроликов, вакцинированных от RHDV-GI.1, не исключая смертельные исходы<sup>1</sup>.

Иммунизация матери способствует образованию иммунитета у потомства. Кроме того, IgG проходят через плаценту и сохраняются длительное время после родов, защищая потомство. Эта ситуация наблюдается как с вирусом RHD-GI.1, так и с RHD-GI.2. Пассивная иммунизация снижает тяжесть течения и сводит к нулю число смертельных исходов болезни,

причём это справедливо для обоих типов вирусов [41].

**Диагностика.** При подозрении на ВГБК для постановки окончательного диагноза проводят лабораторные исследования. Павших животных вскрывают с последующим отбором патолого-анатомического материала. Предпочтительным материалом для исследования являются печень, селезёнка, лёгкие, вирус длительное время обнаруживается в фекалиях, возможно обнаружение в моче. Кроме того, вирус можно обнаружить в крови переболевших кроликов в течение длительного времени методом ПЦР-диагностики. Печень содержит самый высокий вирусный титр (от  $10^3$  LD<sub>50</sub> до  $10^6$  LD<sub>50</sub> / мл 10%-го гомогената), как при RHD, так и при EBHS. Количество вируса, присутствующего в других частях тела, прямо пропорционально их васкуляризации [2, 18, 33, 42].

<sup>1</sup> Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2018. Chapter 2.6.2. Rabbit haemorrhagic disease. OIE – World Organisation for Animal Health. -2016. URL: [http://www.oie.int/fi leadadmin/Home/eng/Health\\_standards/tahm/2.06.02\\_RHD.pdf](http://www.oie.int/fi leadadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.06.02_RHD.pdf). (Дата обращения: 11.11.2022).



В дальнейшем применяют вирусовыделение, серологические методы (иммуноферментный анализ (ELISA), реакции иммунофлюоресценции и вируснейтрализации), метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией, методы основанные на SYBR Green или методы TaqMan [33, 34,43]. Косвенно диагностировать ВГБК можно посредством непрямого иммунофлуоресцентного анализа, ELISA [5, 35]. В некоторых случаях возможно проведение РГА, однако при отборе проб от хронически больных животных высока вероятность ложноотрицательных результатов [24]. Если методы РГА или ИФА не дают нужного результата, применяют вестерн-блоттинг, по результатам которого ставят окончательный диагноз [23].

Для диагностики EBHSV возможно применение RHD-специфического ИФА, осуществляемого «сэндвич» – методом, однако, вследствие значительных антигенных различий RHDV и EBHSV существует риск получить ложноотрицательный результат, что ещё раз косвенно указывает на тесную связь антигенов рассматриваемых вирусов [23].

Целью молекулярного обнаружения RHDV и EBHSV является ген VP60. Его идентифицируют методами RT-PCR и RT-qPCR с одним зондом. Этот метод можно использовать в качестве диагностического инструмента для идентификации вирусов [22].

EBHSV можно обнаружить методом электронной микроскопии, а для его идентификации применить метод IEM (Immune electron microscope) — иммуноэлектронная микроскопия) с использованием реконвалесцентной сыворотки, содержащей антитела к EBHSV, или специфических к данному вирусу моноклональных антител. Используя антисыворотки, специфические к EBHSV и RHDV, можно дифференцировать два указанных вируса [9, 10].

**Контроль, профилактика и меры борьбы.** Единственным эффективным способом борьбы с ВГБК является специфическая профилактика. Немалую роль в распространении инфекции играет изучение эпизоотического процесса и миграции животных переносчиков [32].

После вспышки RHD, особенно если возбудителем является RHDV-GI.2, необходимо применить строгие санитарно-гигиенические меры, такие как механическая очистка, дезинфекция, безопасная утилизация туш. Перед пополнением поголовья настоятельно рекомендуется вакцинировать животных в возрасте 30–40 дней, поскольку частота случаев повторного заражения очень высока. Прекращать вакци-

нацию животных целесообразно только после нескольких производственных циклов. Чтобы проверить, сохраняется ли в хозяйстве присутствие патогенных вирусов RHD, оставляют невакцинированными некоторое количество кроликов, начиная с небольшой сигнальной группы. Учитывая, что иммунитет возникает примерно через 7-10 дней, вакцинация может рассматриваться также в качестве эффективной постконтактной профилактики [1, 5].

В странах с высоким риском заболевания ВГБК осуществляется контроль болезни на животноводческих комплексах и у домашних кроликов путём вакцинации соответствующей вакциной. По рекомендации большинства производителей, вакцинацию проводят один раз в год. Первая инъекция проводится в возрасте 2–3 месяцев. В благополучных по RHD районах и с отрицательными результатами серологических исследований на антитела вакцинируют только племенное поголовье. Вакцинация животных на откорме не производится ввиду их короткого жизненного цикла, поскольку до возраста 6–8 недель существует колостральный иммунитет, полученный от матери [6, 44].

В странах ЕС для изготовления вакцины используют следующие штаммы вирусов [7, 28, 29]:

- RHDV GI.1 «Eisenhüttenstadt» инактивированный;
- вируса миксомы «СAMP V-219» аттенуированный;
- RHDV GI.1 «СAMP V-351» инактивированный;
- RHDV GI.1 «Eisenhüttenstadt» инактивированный;
- RHDV GI.1 «СAMP V-351» инактивированный;
- RHDV GI.2 «V-1037» инактивированный;
- RHDV GI.1 «IM507.SC.2011» инактивированный;
- RHDV GI.2 «LP.SV.2012» инактивированный.

В Китае существует бакуловирусная векторная инактивированная вакцина вируса геморрагической болезни кроликов (штамм re-Bac VP60), производящаяся в Qingdao Yibang Biological Engineering Co., Ltd., зарегистрированная в 2020 г. [12].

В России для профилактики ВГБК используются вакцины на основе полевых штаммов,

выделенных от павших кроликов и стандартизированные по биологической активности в соответствии с рекомендациями МЭБ. К ним относятся: Воронежский-87, Белгород-03, Владимир-2000, Манихино-09, Шевченко-2014 [31, 32].

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр вирусологии и микробиологии» производит и выпускает вакцину против ВГБК (GI.1 и GI.2). Организация выпускает также ассоциированную вакцину против миксоматоза и ВГБК<sup>1</sup>.

ООО «Торговый дом «БиАгро» выпускает вакцину «Раббивак – V» против ВГБК (GI.1), содержащую штамм Владимир-2000.

Ограничить распространение заболевания помогает сывороточная терапия, которая обеспечивает быстро возникающую, но кратковременную защиту против RHDV. Однако введение сыворотки не отменяет необходимость последующей вакцинации [31, 32].

В РФ мероприятия, направленные на профилактику и ликвидацию очагов вирусной геморрагической болезни кроликов, регулирует приказ Министерства сельского хозяйства Российской Федерации от 23.09.2021 № 647<sup>2</sup>.

## ВЫВОДЫ

1. Лаговирuses обладают высоким мутационным потенциалом, что служит основой их природного разнообразия. Относящиеся к роду *Lagovirus* вирусы вызывают такие смертельные заболевания, как синдром коричневой печени европейского зайца и вирусная геморрагическая

болезнь кроликов. Среди возбудителей каждой из болезней выделяют по два генотипа. Только первый генотип ВГБК (GI.1) вызывает болезнь у узкого круга хозяев – домашних и диких кроликов. Оба генотипа вируса синдрома коричневой печени (GI.1 и GI.2) и второй генотип ВГБК (GI.2) поражают широкий спектр восприимчивых животных. Последний появился сравнительно недавно, но уже изменил специфичность болезни, став патогенным не только для семейства зайцевых, но и поражая виды других таксономических групп. Таким образом, вирус второго типа приобрел эволюционное преимущество и важное эпизоотологическое значение. Кроме этого RHDV-GI.2, вызывает болезнь у привитых или переболевших ранее RHDV-GI.1 кроликов, в результате чего RHDV-GI.2 постепенно вытесняет RHDV-GI.1 из восприимчивых популяций.

2. Эпизоотологическое значение лаговирuses подчеркивает многообразие путей их передачи и широкое распространение в странах мира. При этом схожая симптоматика и патологические изменения диктуют необходимость проведения лабораторных исследований, которые осуществляют методами ПЦР, ИФА, РГА.

3. Контроль заноса и распространения лаговиральных инфекций основан на регулярной вакцинации поголовья, соблюдении санитарных норм и жёстком карантине вновь прибывших животных. В случае возникновения вспышки рекомендуется убой всего поголовья, дезинфекция инвентаря, одежды и помещений, в которых содержались животные, и соблюдение карантина перед завозом нового поголовья.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Virus taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses* / M.J. King, A. M. Q. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz // Ninth Report of the International Committee On Taxonomy of Viruses. – Elsevier Academic Press, San Diego, 2012. – P. 977–986.
2. *Field and experimental data indicate that the eastern cottontail (Sylvilagus floridanus) is susceptible to infection with European brown hare syndrome (EBHS) virus and not with rabbit haemorrhagic disease (RHD) virus* / A. Lavazza, –P. Cavadini, I. Barbieri, [et al.] // *Veterinary Research*. – 2015. – Vol. 13. – DOI: 10.1186/s13567-015-0149-4.
3. *Proposal for a unified classification system and nomenclature of lagoviruses* / J. Le Pendu, J. Abrantes i [et al.] // *Journal of General Virology*. – 2017. – Vol. 98 (7). – P. 1658–1666. – DOI: 10.1099/jgv.0.000840.

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр вирусологии и микробиологии» <https://ficvim.ru/produkt/vaccine-vgbk-liquid/>

<sup>2</sup>Приказ Министерства сельского хозяйства Российской Федерации от 23.09.2021 № 647 «Об утверждении Ветеринарных правил осуществления профилактических, диагностических, ограничительных и иных мероприятий, установления и отмены карантина и иных ограничений, направленных на предотвращение распространения и ликвидацию очагов вирусной геморрагической болезни кроликов» (зарегистрирован 28.10.2021 № 65614).

4. *Macrophage* tropism of rabbit hemorrhagic disease virus is associated with vascular pathology / F. Ramiro-Ibáñez, J.M. Martín-Alonso, P. García Palencia, F. Parra, C. Alonso // *Virus Res.* – 1999. – Vol. 60 (1). – P. 21–28. – DOI: 10.1016/S0168-1702(98)00144-0.
5. *Rabbit* hemorrhagic disease virus 2 (RHDV-GI.2; GI.2) is replacing endemic strains of RHDV in the Australian landscape within 18 months of its arrival / J. Mahar, E. Hall, R.N. Peacock [et al.] // *Journal of Virology.* – 2018. – Vol. 92 (2). – P. 1374–1417. – DOI: 10.1128/jvi.01374-17.
6. *Arrival* of rabbit haemorrhagic disease virus 2 to northern Europe: Emergence and outbreaks in wild and domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) in Sweden / A.S. Neimanis, H. Ahola, S. Zohari [et al.] // *Transboundary and Emerging Diseases.* – 2018. – Vol. 65(1). – P. 213–220. – DOI: 10.1111/tbed.12650.
7. *Proposal* for a Unified Classification System and Nomenclature of Lagoviruses/ J. Le Pendu, J. Abrantes, S. Bertagnoli, J.S. Guitton, [et all.] // *J. Gen. Virol.* – 2017. – P. 1658–1666. – DOI: 10.1099/jgv.0.000840.
8. *Molecular* Evolution and Antigenic Variation of European Brown Hare Syndrome Virus (EBHSV) / A.M. Lopes, L. Capucci, D. Gavier-Widén, G. le Gall-Reculé [et al.] // *Virology.* – 2014. – P. 468–470. – DOI: 10.1016/j.virol.2014.08.002.
9. *Comparative* analysis of rabbit hemorrhagic disease virus (RHDV) and new RHDV-GI.2 virus antigenicity, using specific virus-like particles / J. Bárcena, B. Guerra, I. Angulo, J. González, [et al.] // *Vet Res.* – 2015. – Vol. 46. – P. 106. – doi.org/10.1186/s13567-015-0245-5.
10. *Overcoming* Species Barriers: An Outbreak of Lagovirus Europaeus GI.2/RHDV-GI.2 in an Isolated Population of Mountain Hares (*Lepus timidus*) / A.S. Neimanis, H. Ahola, U.L. Pettersson, A.M. Lopes [et al.] // *BMC Vet. Res.* – 2018. – Vol. 14. – P. 1–12. – DOI: 10.1186/s12917-018-1694-7.
11. *Spillover* events of rabbit haemorrhagic disease virus 2 (recombinant GI.4P-GI.2) from Lagomorpha to Eurasian badger / F.A. Abade Dos Santos, A. Pinto, T. Burgoyne [et al.] // *Transboundary and Emerging Diseases.* – 2022. – Vol. 69. – P. 1030–1045. – DOI:10.1111/tbed.14059.
12. *Rabbit* Hemorrhagic Disease Virus Isolated from Diseased Alpine Musk Deer (*Moschus sifanicus*) / S. Bao, K. An, C. Liu [et al.] // *Viruses.* – 2020. – Vol. 12 (8). – P. 897. – doi.org/10.3390/v12080897.
13. *Experimental* transmission of rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV) from rabbit to wild mice (*Mus spretus* and *Apodemus sylvaticus*) under laboratory conditions / G. Rocha, F. Alda, A. Pagés, T. Merchán // *Infection, Genetics and Evolution.* – 2017. – Vol. 47. – P. 94–98. – https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.11.016.
14. *Detection* of rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV) in nonspecific vertebrate hosts sympatric to the European wild rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) / T. Merchán, G. Rocha, F. Alda, E. Silva [et al.] // *Infection, Genetics and Evolution.* – 2011. – Vol. 11, Is. 6, – P. 1469–1474. – https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.05.001.
15. *Lagovirus* europeus GI.2 (rabbit hemorrhagic disease virus 2) infection in captive mountain hares (*Lepus timidus*) in Germany / B. Melanie, T.J. Sonja, H. Kueck [et al.] // *BMC Vet Res* 16. – 2020. – doi.org/10.1186/s12917-020-02386-4.
16. *Binding* of Rabbit Hemorrhagic Disease Virus to Antigens of the ABH Histo-Blood Group Family / N. Ruvoën-Clouet, J.P. Ganière, G. André-Fontaine [et al.] // *J. Virol.* – 2000. – P. 11950–11954. – DOI: 10.1128/jvi.74.24.11950-11954.2000
17. *Seroepidemiologische* Untersuchungen zur Verbreitung des European Brown Hare Syndrome (EBHS) und der Rabbit Haemorrhagic Disease (RHD) in Feldhasenbeständen ausgewählter Reviere in der Bundesrepublik Deutschland / U. Eskens, K. Frölich, B. Kugel [et al.] // *Zeitschrift für Jagdwissenschaft.* – 2000. – Vol. 46. – P. 61–72. – doi.org/10.1007/BF02241569.
18. *Frölich K., Lavazza A.* European brown hare syndrome // *Lagomorph Biology.* – Springer, Berlin/Heidelberg, Germany, 2008. – P. 253–261. – DOI: 10.1007/978-3-540-72446-9\_17.
19. *Red foxes* (*Vulpes Vulpes*) feeding brown hares (*Lepus Europaeus*) infected by European Brown hare syndrome virus (EBHSV) might be involved in the indirect transmission of the disease/ M. Chiari, S. Molinari, P. Cavadini [et al.] // *Eur. J. Wildl. Res.* – 2016. – DOI:10.1007/s10344-016-1055-4.

20. *Recherche* du virus de la maladie hémorragique virale du lapin (RHD) chez le renard et rôle des canidés domestiques dans la transmission de la maladie / M.D.C. Simón, R. Muguruza, J.L. Alonso [et al.] // *Rec. Méd. Vét.* – 1994. – Vol. 179. – P. 841–845.
21. *Potential* role of wolf (*Canis lupus*) as passive carrier of European brown hare syndrome virus (EBHSV) / F. Di Profio, I. Melegari, V. Sarchese [et al.] // *Research in Veterinary Science.* – 2018. – Vol. 117. – P. 81–84. – DOI: 10.1016/j.rvsc.2017.11.016.
22. *A new* viral disease in rabbits / S.J. Liu, H.P. Xue, B.Q. Pu, N.H. Qian // *Animal Husbandry and Veterinary Medicine (Xumu yu Shouyi).* – 1984. – Vol. 16, N 6. – P. 253–255.
23. Rabbit haemorrhagic disease (RHD) and rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV) / J. Abrantes, W. van der Loo, J. Le Pendu [et al.] // *Vet Res.* – 2012. – N 43 (12). – doi.org/10.1186/1297-9716-43-12.
24. *Molecular* evolution and antigenic variation of European brown hare syndrome virus (EBHSV) / A.M. Lopesa, L.C. Dolores, G.-W. Ghislaine, Le Gall-Reculégh [et al.] // *Virology.* – 2014. – Vol. 468–470. – P. 104–112. – DOI: 10.1016/j.virol.2014.08.002.
25. *Emergence* of anew lagovirus related to rabbit haemorrhagic disease virus / Le Gall-Reculé, G. Lavazza, A. Marchandeau [et al.] // *Veterinary Research.* – 2013. – Vol. 81. – P. 44–81. – doi.org/10.1186/1297-9716-44-81.
26. *Evidence* for European brown hare syndrome virus introduction with translocated brown hares (*Lepus europaeus*): implications for management of restocking operations / V. Spyrou, C. Stamatis, P. Birtsas [et al.] // *Wildlife Research,* – 2013. – Vol. 40 (7). – P. 545. – DOI: 10.1071/WR12152.
27. *Emergence* of rabbit haemorrhagic disease virus 2 in the archipelago of Madeira / C.L. Carvalho, S. Silva, P. Gouveia [et al.] // *Portugal. Virus Genes.* – 2017. – N 53. – P. 922–926. – doi.org/10.1007/s11262-017-1483-6.
28. *Incursion* of RHDV-GI.2-like variant in great Britain / D.G. Westcott, J.P. Frossard, D. Everest [et al.] // *Vet. Rec.* – 2014. – N 174. – P. 333. – DOI: 10.1136/vr.g2345.
29. *Detection* and molecular characterization of a first isolate of rabbit haemorrhagic disease virus in Nigeria / O.B. Daodu, J.O. Shaibu, A.B. Richards [et al.] // *Trop Anim Health Prod.* – 2021. – N 53. – P. 185. – doi.org/10.1007/s11250-021-02606-5.
30. *Emerging* RHDV-GI.2 suppresses the impact of endemic and novel strains of RHDV on wild rabbit populations / S. David, L. Ramsey, T. Cox [et al.] // *J Appl Ecol.* – 2020. – P. 630–641. – doi.org/10.1111/1365-2664.13548.
31. *Ambagala A., Schwantje H., Laurendeau S.* Incursions of rabbit haemorrhagic disease virus 2 in Canada-Clinical, molecular and epidemiological investigation // *Transboundary and Emerging Diseases.* – 2021. – N 68 (4). – P. 1711–1720. – DOI: 10.1111/tbed.14128.
32. *Comparative* analysis of rabbit hemorrhagic disease virus (RHDV) and new RHDV-GI.2 virus antigenicity, using specific virus-like particles / J. Bárcena, B. Guerra, I. Angulo [et al.] // *Vet Res.* – 2015. – Vol. 106, N 46 (106). – doi.org/10.1186/s13567-015-0245-5.
33. *Emergence* of rabbit haemorrhagic disease virus 2 in China in 2020 / B. Hu, H. Wei, Z. Fan [et al.] // *Vet Med Sci.* – 2021. – P. 236–239. – DOI: 10.1002/vms3.332.
34. *Вспышка* заболевания, вызванная вирусом геморрагической болезни кроликов 2-го генотипа на территории РФ / А.Н. Мухин, А.Г. Южаков, Е.В. Селезнева [и др.] // *Аграрная наука.* – 2021. – № 4. – С. 25–27. – doi.org/10.32634/0869-8155-2021-348-4-25-27.
35. *Immunisation* against RHDV-GI.2 Induces Protection against Disease but Not Infection / R.N. Hall, T. King, W. Tiffany O'Connor [et al.] // *Vaccines* 9. – 2021. – N 10. – P. 1197. – doi.org/10.3390/vaccines9101197.
36. *Биологические* и генетические особенности актуального для Российской Федерации вируса геморрагической болезни кроликов / И.А. Сливко, Е.А. Балашова, С.П. Живодёров [и др.] // *Ветеринария.* – 2020. – № 8. – С. 20–25.
37. *The discovery* of three new hare lagoviruses reveals unexplored viral diversity in this genus / E.M. Jackie, N.H. Robyn, S. Mang [et al.] // *Virus Evolution.* – 2019. – Vol. 5, Is. 1. – vez005. – doi.org/10.1093/ve/vez005.

38. *Spillover* events of infection of Brown hares (*Lepus europaeus*) with rabbit Haemorrhagic disease type 2 virus (RHDV-GI.2) caused sporadic cases of an European Brown hare syndromelike disease in Italy and Spain / R. Velarde, P. Cavadini, A. Neimanis [et al.] // *Transbound Emerg Dis.* – 2017. – Vol. 64 (6). – 1750–1761.
39. *Establishment* of a duplex TaqMan RT-PCR for the differential detection of RHDV GI.1 and GI.2. / J. Zhou, Ma. Yanjun, M. Wang [et al.] // *Journal of Virological Methods.* – 2022. – Vol. 304. – doi.org/10.1016/j.jviromet.2022.114526.
40. Ueda K., Park H., Ochiai K., Itakura C. Disseminated intravascular coagulation (DIC) in rabbit haemorrhagic disease // *Jpn. J. Vet. Res.* – 1992. – P. 133–141.
41. Niedźwiedzka-Rystwej P., Deptuła W. Apoptosis of Peripheral Blood Leukocytes from Rabbits Infected with Non-Haemagglutinating Strains of Rabbit Haemorrhagic Disease Virus (RHDV) // *Vet. Immunol. Immunopathol.* – 2012. №149, –P. 54–57, –doi: 10.1016/j.vetimm.2012.06.012.
42. Teixeira L., Marques R.M., Águas A.P., Ferreira P. G. Regulatory T Cells Are Decreased in Acute RHDV Lethal Infection of Adult Rabbits // *Vet. Immunol. Immunopathol.* – 2012. – № 148. – P. 343–347. – doi: 10.1016/j.vetimm.2012.05.006.
43. Fuchs A., Weissenbock H. Comparative histopathological study of rabbit haemorrhagic disease (RHD) and European brown hare syndrome (EBHS) // *J Comp Pathol.* – 1992. – Vol. 107 (1), –P. 103–113.
44. *RHDV-GI.2* overcoming RHDV immunity in wild rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) in Australia / D. Peacock, J. Kovaliski, R. Sinclair [et al.] // *Vet. Rec.* – 2017. – N 180, – P. 280, – DOI: 10.1136/vr.104135.

#### REFERENCE

1. King M.J., Adams A.M.Q., Carstens E.B., Lefkowitz E.J., *Virus taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses*, Ninth Report of the International Committee On Taxonomy of Viruses, Elsevier Academic Press, San Diego, 2012, pp. 977–986.
2. Lavazza A., Cavadini P., Barbieri I. [et al.], Field and experimental data indicate that the eastern cottontail (*Sylvilagus floridanus*) is susceptible to infection with European brown hare syndrome (EBHS) virus and not with rabbit haemorrhagic disease (RHD) virus, *Veterinary Research*, 2015, Vol. 13, DOI: 10.1186/s13567-015-0149-4.
3. Le Pendu J., Abrantes J. [et al.], Proposal for a unified classification system and nomenclature of lagoviruses, *Journal of General Virology*, 2017, Vol. 98 (7), pp 1658–1666, DOI: 10.1099/jgv.0.000840.
4. Ramiro-Ibáñez F., Martín-Alonso J.M., García Palencia P., Parra F., Alonso C., Macrophage tropism of rabbit hemorrhagic disease virus is associated with vascular pathology, *Virus Res*, 1999, Vol. 60 (1), P. 21–28, DOI: 10.1016/S0168-1702(98)00144-0.
5. Mahar J., Hall E., Peacock R.N. [et al.], Rabbit hemorrhagic disease virus 2 (RHDV-GI.2; GI.2) is replacing endemic strains of RHDV in the Australian landscape within 18 months of its arrival, *Journal of Virology*, 2018, Vol. 92 (2), P. 1374–1417, DOI: 10.1128/jvi.01374-17.
6. Neimanis A.S., Ahola H., Zohari S. [et al.], Arrival of rabbit haemorrhagic disease virus 2 to northern Europe: Emergence and outbreaks in wild and domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) in Sweden, *Transboundary and Emerging Diseases*, 2018, Vol. 65 (1), pp. 213–220, DOI: 10.1111/tbed.12650.
7. Pendu J., Le, Abrantes J., Bertagnoli S., Guitton J.S. [et al.], Proposal for a Unified Classification System and Nomenclature of Lagoviruses, *J. Gen. Virol*, 2017, pp. 1658–1666, DOI: 10.1099/jgv.0.000840.
8. Lopes A.M., Capucci L., Gavier-Widén D., le Gall-Reculé G. [et al.], Molecular Evolution and Antigenic Variation of European Brown Hare Syndrome Virus (EBHSV), *Virology*, 2014, pp. 468–470, DOI: 10.1016/j.virol.2014.08.002.
9. Bárcena J., Guerra B., Angulo I. [et al.], Comparative analysis of rabbit hemorrhagic disease virus (RHDV) and new RHDV-GI.2 virus antigenicity, using specific virus-like particles, *Vet Res*, 2015, Vol. 46 (106).

10. Neimanis A.S., Ahola H., Pettersson U.L. [et al.], Overcoming Species Barriers: An Outbreak of Lagovirus Europaeus GI.2/RHDV-GI.2 in an Isolated Population of Mountain Hares (*Lepus timidus*), *BMC Vet. Res.*, 2018, Vol. 14, P. 1–12.
11. Abade Dos Santos F.A., Pinto A., Burgoyne T., Dalton K.P., [et al.], Spillover events of rabbit haemorrhagic disease virus 2 (recombinant GI.4P-GI.2) from Lagomorpha to Eurasian badger, *Transboundary and Emerging Diseases*, 2022, Vol. 69, pp. 1030–1045.
12. Bao S., An K., Liu C., Xing X. [et al.], Rabbit Hemorrhagic Disease Virus Isolated from Diseased Alpine Musk Deer (*Moschus sifanicus*), *Viruses*, 2020, pp. 897.
13. Rocha G., Alda F., Pagés A., Merchán T., Experimental transmission of rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV) from rabbit to wild mice (*Mus spretus* and *Apodemus sylvaticus*) under laboratory conditions, *Infection, Genetics and Evolution*, 2017, Vol. 47, pp. 94–98.
14. Merchán T., Rocha G., Alda F. [et al.], Detection of rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV) in nonspecific vertebrate hosts sympatric to the European wild rabbit (*Oryctolagus cuniculus*), *Infection, Genetics and Evolution*, 2011, Vol. 11, Is. 6, pp. 1469–1474.
15. Melanie B., Sonja T.J., Kueck H. [et al.], Lagovirus europaeus GI.2 (rabbit hemorrhagic disease virus 2) infection in captive mountain hares (*Lepus timidus*) in Germany, *BMC Vet Res* 16, 2020.
16. Binding of Rabbit Hemorrhagic Disease Virus to Antigens of the ABH Histo-Blood Group Family/ N. Ruvoën-Clouet, J.P. Ganière, G. André-Fontaine, D. Blanchard, [et all.] // *J. Virol.*, -2000. –P. 11950–11954, -doi: 10.1128/jvi.74.24.11950-11954.2000.
17. Seroepidemiologische Untersuchungen zur Verbreitung des European Brown Hare Syndrome (EBHS) und der Rabbit Haemorrhagic Disease (RHD) in Feldhasenbeständen ausgewählter Reviere in der Bundesrepublik Deutschland/ U. Eskens, K. Frölich, B. Kugel, [et all.] // *Zeitschrift für Jagdwissenschaft*, -2000. Vol. 46, –P. 61–72, -doi.org/10.1007/BF02241569.
18. K. Frölich A., Lavazza A. European brown hare syndrome // *Lagomorph Biology*, Springer, Berlin/Heidelberg. Germany, -2008. –P. 253-261, -doi: 10.1007/978-3-540-72446-9\_17.
19. Red foxes (*Vulpes Vulpes*) feeding brown hares (*Lepus Europaeus*) infected by European Brown hare syndrome virus (EBHSV) might be involved in the indirect transmission of the disease/ M. Chiari, S. Molinari, P. Cavadini, B. Bertasi, [et all.] // *Eur. J. Wildl. Res.* -2016, -doi:10.1007/s10344-016-1055-4
20. Recherche du virus de la maladie hémorragique virale du lapin (RHD) chez le renard et rôle des canidés domestiques dans la transmission de la maladie/ M.D.C. Simón, R. Muguruza, J.L. Alonso, C. Muzquiz, [et all.] // *Rec. Méd. Vét.*, -1994. Val. 179, –P. 841-845.
21. Potential role of wolf (*Canis lupus*) as passive carrier of European brown hare syndrome virus (EBHSV)/ F. Di Profio, I. Melegari, V. Sarchese, [et all.] // *Research in Veterinary Science*, -2018. Vol. 117, –P. 81-84, -doi: 10.1016/j.rvsc.2017.11.016.
22. Liu S.J., Xue H.P., Pu B.Q., Qian N.H. A new viral disease in rabbits// *Animal Husbandry and Veterinary Medicine (Xumu yu Shouyi)*, - 1984. - V. 16, - № 6. - –P. 253-255
23. A review. Rabbit haemorrhagic disease (RHD) and rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV)/ J. Abrantes, W. van der Loo, J. Le Pendu, [et all.] // *Vet Res.*, -2012. № 43 (12), -doi.org/10.1186/1297-9716-43-12.
24. Molecular evolution and antigenic variation of European brown hare syndrome virus (EBHSV)/ A.M. Lopesa, L.C. Dolores, G.-W. Ghislaine, Le Gall-Reculégh, [et all.]// *Virology*, -2014. Vol. 468–470, –P. 104-112, -doi: 10.1016/j.virol.2014.08.002.
25. Emergence of anew lagovirus related to rabbit haemorrhagic disease virus/ Le Gall-Reculé, G. Lavazza, A. Marchandea, [et all.] // *VeterinaryResearch*, -2013. Art. num.: 81, –P. 44-81, - doi.org/10.1186/1297-9716-44-81
26. Evidence for European brown hare syndrome virus introduction with translocated brown hares (*Lepus europaeus*): implications for management of restocking operations/ V. Spyrou, C. Stamatis, P. Birtsas, V. Psychas, K. Manolakou, [et all.] // *Wildlife Research*, -2013. Val. 40(7), p. 545, -doi: 10.1071/WR12152.
27. Emergence of rabbit haemorrhagic disease virus 2 in the archipelago of Madeira/ Carvalho, C.L., Silva, S., Gouveia, –P. [et all.] // *Portugal (2016–2017). Virus Genes*, -2017. № 53, –P. 922–926. -doi.org/10.1007/s11262-017-1483-6.

28. Incursion of RHDV-GI.2-like variant in Great Britain/ D.G. Westcott, J.P. Frossard, D. Everest, A. Dastjerdi, [et all.] // *Vet. Rec.*, -2014. № 174, –P. 333, -doi: 10.1136/vr.g2345
29. Detection and molecular characterization of a first isolate of rabbit haemorrhagic disease virus in Nigeria/ Daodu, O.B., Shaibu, J.O., Richards, A.B. [et all.]. // *Trop Anim Health Prod.*, -2021. No.53, –P. 185, -doi.org/10.1007/s11250-021-02606-5
30. Emerging RHDV-GI.2 suppresses the impact of endemic and novel strains of RHDV on wild rabbit populations/ S. David, L. Ramsey, T. Cox, T. Strive, [et all.] // *J Appl Ecol.* -2020. –P. 630 – 641. -doi.org/10.1111/1365-2664.13548.
31. Ambagala A., Schwantje H., Laurendeau S. Incursions of rabbit haemorrhagic disease virus 2 in Canada-Clinical, molecular and epidemiological investigation // *Transboundary and Emerging Diseases*, -2021. № 68(4), –P. 1711– 1720, -doi: 10.1111/tbed.14128.
32. Comparative analysis of rabbit hemorrhagic disease virus (RHDV) and new RHDV-GI.2 virus antigenicity, using specific virus-like particles/ J. Bárcena, B. Guerra, I. Angulo, J. González, [et all.] // *Vet Res.*, -2015 Art. num.: 106, №46 (106). -doi.org/10.1186/s13567-015-0245-5
33. Emergence of rabbit haemorrhagic disease virus 2 in China in 2020/ B. Hu, H. Wei, Z. Fan, Y. Song, [et all.] // *Vet Med Sci.* -2021. –P. 236– 239, -doi: 10.1002/vms3.332
34. Vspyshka zabolevaniya, vyzvannaya virusom gemorragicheskoy bolezni krolikov 2-go genotipa na territorii RF/ A.N. Muhin, A.G. YUzhakov, E.V. Selezneva, E.I. Drozdova, [i dr.]// *Agrarnaya nauka*, -2021. № 4.S. 25-27. -doi.org/10.32634/0869-8155-2021-348-4-25-27
35. Immunisation against RHDV-GI.2 Induces Protection against Disease but Not Infection/ R.N. Hall, T. King, W. Tiffany O'Connor, [et all.] // *Vaccines* 9, -2021. no. 10, –P. 1197, -doi.org/10.3390/vaccines9101197.
36. Biologicheskie i geneticheskie osobennosti aktual'nogo dlya Rossijskoj Federacii virusa gemorragicheskoy bolezni krolikov/ I.A. Slivko, E.A. Balashova, S.P. Zhivodyorov, G.S. Kol'cova, [i dr.] // *Veterinariya*, -2020. № 8, S. 20-25
37. The discovery of three new hare lagoviruses reveals unexplored viral diversity in this genus/ E.M. Jackie, N.H. Robyn, S. Mang, [et all.] // *Virus Evolution*. Volume 5. Iss. 1. -2019. vez005, -doi.org/10.1093/ve/vez005
38. Spillover events of infection of Brown hares (*Lepus europaeus*) with rabbit Haemorrhagic disease type 2 virus (RHDV-GI.2) caused sporadic cases of an European Brown hare syndromelike disease in Italy and Spain/ R. Velarde, P. Cavadini, A. Neimanis, O. Cabezón, [et all.]// *Transbound Emerg Dis.* 2017;64(6):1750–61
39. Establishment of a duplex TaqMan RT-PCR for the differential detection of RHDV GI.1 and GI.2./ J. Zhou, Ma Yanjun, M. Wang, Y. Zhang, [et all.]// *Journal of Virological Methods*, -2022. Vol. 304, ISSN 0166-0934, -doi.org/10.1016/j.jviromet.2022.114526.
40. Ueda K., Park H., Ochiai K., Itakura C. Disseminated intravascular coagulation (DIC) in rabbit haemorrhagic disease // *Jpn. J. Vet. Res.* -1992. –P. 133–141. ISSN: 00471917
41. Niedźwiedzka-Rystwej P., Deptuła W. Apoptosis of Peripheral Blood Leukocytes from Rabbits Infected with Non-Haemagglutinating Strains of Rabbit Haemorrhagic Disease Virus (RHDV) // *Vet. Immunol. Immunopathol.*, -2012. №149, –P. 54–57, -doi: 10.1016/j.vetimm.2012.06.012.
42. Teixeira L., Marques R.M., Águas A.P., Ferreira P. G. Regulatory T Cells Are Decreased in Acute RHDV Lethal Infection of Adult Rabbits // *Vet. Immunol. Immunopathol.*, -2012. № 148, –P. 343– 347, -doi: 10.1016/j.vetimm.2012.05.006.
43. Fuchs A., Weissenbock H. Comparative histopathological study of rabbit haemorrhagic disease (RHD) and European brown hare syndrome (EBHS) // *J Comp Pathol.*, -1992. Val. 107(1), –P. 103–113
44. RHDV-GI.2 overcoming RHDV immunity in wild rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) in Australia/ Peacock, D.; Kovaliski, J.; Sinclair, R.; [et all.] // *Vet. Rec.*, -2017. № 180, –P. 280, -doi: 10.1136/vr.104135.