

Г.Г. Онищенко^{1, 2}, И.А. Кириллов³,
А.А. Махлай⁴, С.В. Борисевич^{2, 4}

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

²Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

³Управление начальника войск радиационной, химической и биологической защиты Вооруженных Сил Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴48 Центральный научно-исследовательский институт, Сергиев Посад, Российская Федерация

Ортопоксвирусы: прошлое, настоящее и будущее

Обобщен анализ научных публикаций за последние 40 лет, посвященных патогенным для человека ортопоксвирусам. Отмечена заметная активизация очагов оспы обезьян в Центральной Африке, оспы коров в Европе, оспы буйволов в Юго-Восточной Азии, оспы верблюдов в Юго-Западной и Центральной Азии и вакциноподобных вирусов в Южной Америке на фоне появления трех новых представителей ортопоксвирусов в Северной Америке (оспы полевок, оспы североамериканских енотов и оспы североамериканских скунсов) и двух представителей Африки — вирусов болезни Уасингишу (по названию кенийской провинции), поражающих лошадей, и оспы африканских гололапых песчанок (татер). Сделан вывод о том, что этому способствует практическое отсутствие противооспенного иммунитета после ликвидации натуральной оспы и прекращения иммунизации населения в мире на фоне активного вмешательства человечества в дикую природу. Специалисты не исключают, что в результате мутации одного из ортопоксвирусов животных появится сходный с вирусом натуральной оспы возбудитель. При этом мир столкнется с угрозой, намного более серьезной, чем «свиной» или «птичий» грипп. Отмечено, что современные научно-методические подходы по изучению эволюции ортопоксвирусных инфекций позволяют прогнозировать современные угрозы, влияющие на биологическую безопасность Российской Федерации.

Ключевые слова: вирус вакцины, диагностика, натуральная оспа, ортопоксвирусы

Для цитирования: Онищенко Г.Г., Кириллов И.А., Махлай А.А., Борисевич С.В. Ортопоксвирусы: прошлое, настоящее и будущее. Вестник РАМН. 2020;75(4):300–305. doi: 10.15690/vramn1363.

300

В настоящее время согласно IX таксономии вирусов (2012 г.) род ортопоксвирусов включает 11 видов возбудителей (табл.1) [1]. До 1991 г. род ортопоксвирусов включал возбудители натуральной оспы, оспы обезьян, оспы коров, оспы мышей (экстремелии), оспы верблюдов и вирус вакцины. Затем по мере применения современных молекулярно-биологических и генетических методов исследований к этим шести представителям рода ортопоксвирусов в 1991 г. добавились вирусы оспы североамериканских енотов и оспы африканских гололапых

песчанок, в 1995 г. — вирус оспы полевок, в 2000 г. — вирус болезни Уасингишу, в 2010 г. — вирус оспы североамериканских скунсов.

Безусловно, что выделению новых видов способствовала расшифровка полноразмерных нуклеотидных последовательностей генома представителей ортопоксвирусов, представленных в международной базе данных GenBank. В американской базе NSBI размещены 57, 52, 76, 105 нуклеотидных последовательностей геномов вирусов натуральной оспы, оспы обезьян, оспы коров и вируса

G.G. Onishchenko^{1, 2}, I.A. Kirillov³, A.A. Makhlai⁴, S.V. Borisevich^{2, 4}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

²Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

³Management of the Chief of the Nuclear, Biological and Chemical Protection Troops of the Armed Forces of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁴48 Central Scientific Research Institute, Sergiev Posad, Moscow Region, Russian Federation

Ortopoxviruses: Past, Present and Future

The analysis of scientific publication, dedicated to human pathogenic orthopoxviruses over the past 40 years is generalized. The essential activation of foci of monkeypox in Central Africa, cowpox in Europe, buffalopox in South-East Asia, camelpox in South-West and Central Asia and vaccinia-like viruses in Southern America is marked on the background of the appearance of three novel representatives of orthopoxviruses in North America (agents of volepox, raccoonpox and skunpox) and two representatives of African orthopoxviruses (agents of Uasingishu, named self-titled province of Kenya and taterpox). It is concluded, that this is facilitated by almost complete absence of anti-smallpox immunity after the elimination of smallpox and stopping immunization in the world on the background of active human intervention in the nature. Expert do not exclude, that as a result of a mutation of one of orthopoxviruses of animal, similar to smallpox virus agent will exist. Whereat the world will face a threat, much more serious than swine flu or avian flu. It is concluded that modern scientific and methodological approaches to study of orthopoxvirus infections evolution allow to predict threats, related on biological safety of Russian Federation.

Keywords: vaccine virus, diagnosis, smallpox, orthopoxviruses

For citation: Onishchenko GG, Kirillov IA, Makhlai AA, Borisevich SV. Ortopoxviruses: Past, Present and Future. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020;75(4):300–305. doi: 10.15690/vramn1363.

Таблица 1. Классификация ортопоксвирусов

Представители рода ортопоксвирусов согласно таксономии вирусов			
V, 1991 г.	VI, 1995 г.	VII, 2000 г.	IX, 2010 г.
VARV (Variolavirus — вирус натуральной оспы)			
MPXV (monkeypoxvirus — вирус оспы обезьян)			
CPXV (cowpoxvirus— вирус оспы коров, подвиды — вирусы оспы буйволов и оспы кроликов)			
CMLPV (camelpoxvirus — вирус оспы верблюдов)			
ECTV (ectromeliavirus — вирус экстремелии)			
VACV (vacciniavirus — вирус вакцины)			
RCNPV (raccoonpoxvirus — вирус оспы североамериканских енотов)			
GBLV (gerbilpoxvirus (Taterapoxvirus) — вирус оспы африканских гололапых песчанок (татер))			
VPXV (volepoxvirus — вирус оспы полевок)			
		UGDV (Uasin Gishudisease virus — вирус болезни Уасингишу (по названию кенийской провинции), поражающий лошадей)	
		SKPXV (skunkpoxvirus — вирус оспы североамериканских скунсов)	
Итого 8 видов	Итого 9 видов	Итого 10 видов	Итого 11 видов

вакцины соответственно [2]. Важно отметить, что отечественные специалисты ГНЦ «ВБ «Вектор»» (п. Кольцово Новосибирской области) первыми завершили секвенирование всего генома вируса натуральной оспы, выделенного в Индии в 1967 г. [3–6].

За последние 15–20 лет заметно возросла активизация очагов оспы обезьян в Центральной Африке [7, 8], оспы коров в Европе [9], оспы буйволов в Юго-Восточной Азии [10–12], оспы верблюдов в Юго-Западной и Центральной Азии [13, 14] и вакциноподобных вирусов в Южной Америке [15]. Хочется отметить, что в 2011 г. в Индии вирус оспы верблюдов преодолел межвидовой барьер и вызвал у трех человек клиническую оспоподобную форму заболевания [16–18]. Аналогично в Северном Судане наблюдались клинические проявления заболевания у людей в период с сентября по декабрь 2014 г. [19]. Данный факт очень насторожил ведущих специалистов мира [20–22]. Это связано с тем, что геном вируса оспы верблюдов на 99,0% гомологичен геному вируса натуральной оспы [23–25]. Фактически совсем немного нуклеотидов отделяет безопасный вирус от эпидемической катастрофы. Специалисты выявили множественные мутации в отдельных генах, в том числе в гене C18L, отвечающем за видовой ген хозяина [23].

Отдельно отмечается выявление трех новых представителей ортопоксвирусов в Северной Америке (оспы полевок, оспы североамериканских енотов и оспы североамериканских скунсов) и двух новых представителей Африки (болезни Уасингишу (по названию кенийской провинции), поражающей лошадей и африканских гололапых песчанок (татер)) [1].

Этому способствует практическое отсутствие противооспенного иммунитета после ликвидации натуральной оспы и прекращения иммунизации населения в мире на фоне активного вмешательства человечества в дикую природу. С каждым годом человеческая популяция становится все менее защищенной от инфекций, обусловленных ортопоксвирусами. При появлении нового ортопоксвируса, подобного вирусу натуральной оспы,

мир столкнется с угрозой, намного более серьезной, чем «свиной» или «птичий» грипп.

Важно отметить, что даже спустя 40 лет после ликвидации натуральной оспы актуальность ее затмевает все другие инфекции (рис. 1, 2). Особенно это стало заметно после конвертной войны в США в 2003 г. Это связано в первую очередь с тем, что периодически в различных специализированных вирусологических лабораториях мира специалисты находят случайно «забытый» возбудитель натуральной оспы.

Так, в марте 2004 г. струпья от больного натуральной оспой были обнаружены в конверте, вложенном в книгу о медицине эпохи Гражданской войны в Санта-Фе, Нью-Мексико, США. Конверт был передан ученым из различных подразделений Центра по контролю и профилактике заболеваний с возможностью изучения и сохранения возбудителя [26].



Рис. 1. Процентное соотношение научных публикаций, представленных в американской базе NSBI за 1969–2017 гг., посвященных натуральной оспе, оспе обезьян, оспе коров и оспе верблюдов (всего)

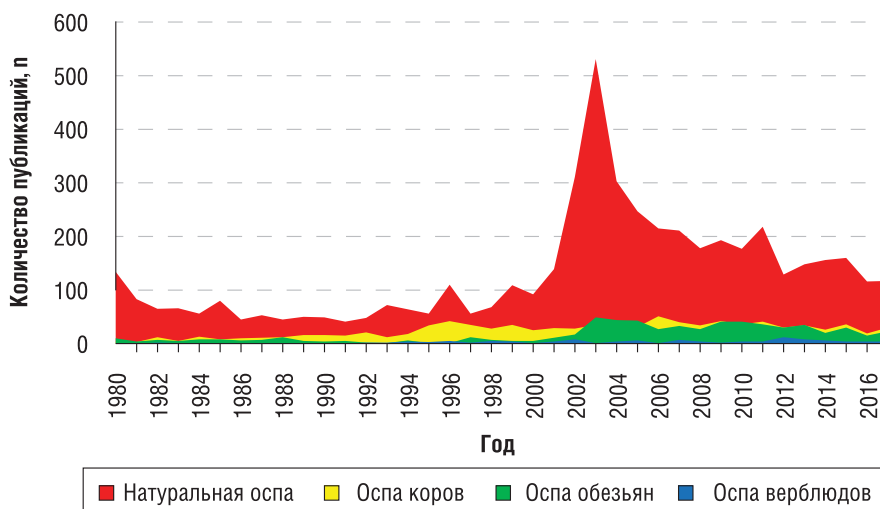


Рис. 2. Количество научных публикаций, представленных в американской базе NSBI за 1969–2017 гг., посвященных натуральной оспе, оспе обезьян, оспе коров, оспе верблюдов (по годам)

В июле 2014 г. в Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) при проведении генеральной уборки в холодильнике одной из бывших лабораторий Национального института здравоохранения в Bethesda, штат Мэриленд, было обнаружено несколько пробирок с культурами штаммов различных возбудителей опасных болезней, хранившихся без присмотра с 1960-х годов. Среди них находилось 6 ампул с лиофилизированным вирусом натуральной оспы, помещенных в должным образом упакованную и подписанную картонную коробочку. Похоже, они провели на полках «холодной комнаты» не один десяток лет. Важно отметить, что вирус натуральной оспы сохранил свою жизнеспособность, 24 февраля 2015 г. ампулы были уничтожены под надзором представителя ВОЗ [27].

В сентябре 2016 г. в ходе плановой ревизии хранилищ Института инфекционных болезней армии США (USAMRIID, Форт-Детрик), в которых содержались возбудители особо опасных инфекций, на дне одного из 200 «танков» найдены неучтенные ампулы с возбудителями натуральной оспы, лихорадки Эбола, венесуэльского энцефаломиелита лошадей, сибирской язвы и др. Компетентные органы США не исключают, что эти случаи не единичны. Важно отметить, что Центр профилактики и контроля за инфекционными болезнями США (CDC) вследствие ряда грубых нарушений биологической безопасности в лабораториях USA MRID неоднократно приостанавливал на некоторое время работы с возбудителями I, II групп патогенности и лишь 23 ноября 2019 г. частично разрешил возобновить подобные исследования в учреждении [28].

Отечественные и зарубежные специалисты не исключают, что в результате мутации одного из ортопоксвирусов животных может появиться сходный с вирусом натуральной оспы возбудитель [20, 29]. Поэтому в мире уделяют большое внимание совершенствованию существующих в мире и разработке новых оспенных вакцин II–IV поколений [30]. К 2015 г. суммарный объем запасов оспенной вакцины у ведущих стран мира составил 600–700 млн доз, увеличившись за последние 10 лет более чем в 20 раз (в 2005 г. на хранении было 29,8 млн доз) [29, 31].

Современные научно-методические подходы по изучению ортопоксвирусов позволили специалистам ФГБУН «ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора рассчитать скорость накопления мутаций в геноме ортопоксвирусов, которая составила $1,7–4,8 \cdot 10^{-6}$ нуклеотидных замен на сайт

в год. Разделение поксвирусов на современные роды от вируса-прародителя началось примерно 500 тыс. лет назад. Предшественник рода Orthoroxvirus появился около 300 тыс. лет назад, разделение его на современные изученные виды произошло примерно 14 тыс. лет назад (рис. 3) [24, 25].

Филогенетический анализ данных, полученных при изучении полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, покрывающих в сумме полные геномы штаммов вируса натуральной оспы, находящиеся в российской коллекции, позволил установить, что геном вируса натуральной оспы в целом высококонсервативен, но имеются относительно вариабельные районы 5' и 3' концевых участков «плюс» цепи ДНК. При этом был обнаружен высокий уровень гомологии западноафриканских и южноамериканских вариантов вируса натуральной оспы (ВНО) [32, 33].

На основе Байесовского анализа биогеографического разнообразия штаммов была впервые определена скорость молекулярной эволюции ортопоксвирусов. Расчеты показали, что эволюционно близкие к вирусу натуральной оспы виды — вирус оспы верблюдов и татерапоксвирус — отделились от единого предка (по-видимому, вируса грызунов) около $(3,4 \pm 0,8)$ тыс. лет назад [24, 25].

Определение геномных различий между группами штаммов вируса натуральной оспы с использованием двухпараметрической модели нуклеотидных замещений Кимуры позволило выявить взаимосвязи между 70 изолятами этого вируса, характер их кластеризации, а также определить степень меж- и внутригрупповой изменчивости кластеров штаммов [33].

Анализ, вероятно, произошедших рекомбинаций с использованием метода Хадсона и Каплана показал, что наступления статистически достоверных рекомбинационных событий в геноме изученных штаммов вируса натуральной оспы, за единственным исключением, не происходило [33].

Сравнительный анализ нуклеотидных и расчетных аминокислотных последовательностей вариабельных открытых рамок трансляции — концевых протяженных сегментов генома большого набора штаммов вируса натуральной оспы выявил локус, перспективный для генотипирования вируса по географическому признаку — открытые рамки трансляции O1L вируса натуральной оспы [33].

В процессе эволюции род Orthoroxvirus разделился на две основные ветви. При этом генетическая картина

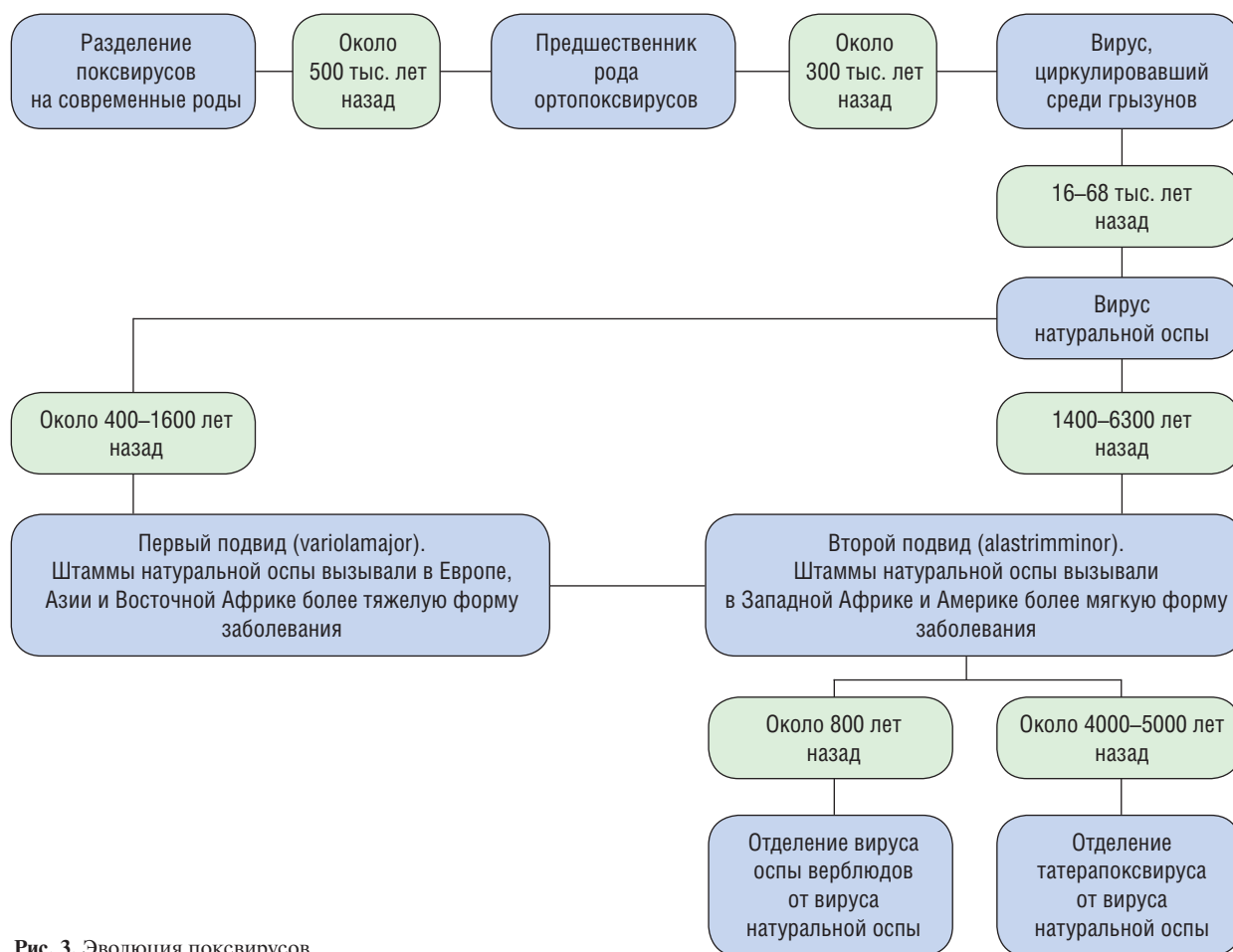


Рис. 3. Эволюция поксвирусов

эволюции весьма разнообразна и значительно различается для отдельных ортопоксвирусов [24, 30]. Методической основой выявления и идентификации патогенных для человека ортопоксвирусов являются мультиплексная ПЦР в реальном времени и секвенирование переменных участков генома.

Важно отметить, что в 2010, 2015 и 2017 гг. в Грузии (Ахметинском и Ванском районах), США (на Аляске) и в Италии выявлено еще три новых представителя рода ортопоксвируса, а именно вирусы Ахмета, Аляска, оспы кошек соответственно [34–37]. Несомненно, вновь наблюдаются значимые эволюционные изменения в геноме ортопоксвирусов, что действительно все больше настораживает специалистов.

В заключение отметим, что именно современные научно-методические подходы к изучению ортопоксвирусных инфекций позволяют прогнозировать современные угрозы, влияющие на биологическую безопасность Российской Федерации.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Г.Г. Онищенко — формулировка общей концепции работы и обобщающих выводов; И.А. Кириллов — обоснование теоретической и практической значимости предполагаемой работы; А.А. Махлай — обобщение данных литературы по молекулярной биологии представителей рода Orthopoxvirus; С.В. Борисевич — обобщение данных литературы по эволюции и биологическим свойствам представителей рода Ooxvirus. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Virus taxonomy: the classification and nomenclature of viruses.* 9-th Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Book; 2012. 1327 p.
2. National Center for Biotechnology Information. Available from: <https://https.ncbi.nlm.nih.gov/>.
3. Щелкунов С.Н., Маренникова С.С., Тотменин А.В., Блинов В.М., и др. Создание клонотек фрагментов генома вируса натуральной оспы и изучение структурно-функциональной организации вирусных генов круга хозяев // Доклады АН СССР. — 1991. — Т. 321. — С. 402–406. [Shhelkunov SN, Marennikova SS, Totmenin AV, Blinov VM, et al. Sozdanie klonotek fragmentov genoma virusa natural'noj ospy i izuchenie strukturno-funktional'noj organizacii virusnyh genov kruga hozjaev. *Doklady AN SSSR*. 1991;321:402–406. (In Russ.)]
4. Щелкунов С.Н., Блинов В.М., Тотменин А.В., Маренникова С.С., и др. Изучение структурно-функциональной организации генома вируса натуральной оспы. I Клонирование Hind III-XhoI-фрагментов вирусной ДНК и секвенирование Hind

- III-M, -L, -I фрагментов // *Молекулярная биология*. — 1992. — Т. 26. — С. 1099–1115. [Shhelkunov SN, Blinov VM, Totmenin AV, Marennikova SS, et al. Izuchenie strukturno-funkcional'noj organizatsii genoma virusa natural'noj ospy. I Klonirovanie Hind III-XhoI-fragmentov virusnoj DNK i sekvenirovanie Hind III-M, -L, -I fragmentov. *Molekuljarnaja biologija*. 1992;26:1099–1115. (In Russ.)]
5. Щелкунов С.Н., Маренникова С.С., Блинов В.М., Ресенчук С.М., и др. Полная кодирующая последовательность генома вируса натуральной оспы // *Доклады АН*. — 1993. — Т. 328. — С. 629–632. [Shhelkunov SN, Marennikova SS, Blinov VM, Resenchuk SM, et al. Polnaja kodirujushhaja posledovatel'nost' genoma virusa natural'noj ospy // *Doklady RAN*. 1993;328:629–632. (In Russ.)]
 6. Shhelkunov SN, Resenchuk SM, Totmenin AV, Blinov VM, et al. Comparison of the genetic maps of variola and vaccinia virus. *FEBS Lett*. 1993;327:321–324.
 7. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, Ogoina D, et al. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017–18: a clinical and epidemiological report. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(8):872–879. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30294-4.
 8. Besombes C, Gonofio E, Konamna X, Selekon B, et al. Intra-family Transmission of Monkeypox Virus, Central African Republic, 2018. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(8):1602–1604. doi: 10.3201/eid2508.190112.
 9. Grönemeyer LL, Baltzer A, Broekaert S, Schrick L, et al. Generalised cowpox virus infection. *Lancet*. 2017;390(10104):1769. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31428-9.
 10. Gujarati R, Reddy Karumuri SR, Babu TN, Janardhan B. A case report of buffalopox: a zoonosis of concern. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol*. 2019;85(3):348. doi: 10.4103/ijdv.IJVDL_222_17.
 11. Marinaik CB., Venkatesha MD., Gomes AR, Reddy P, et al. Isolation and molecular characterization of zoonotic Buffalopox virus from skin lesions of humans in India. *Int J Dermatol*. 2018;57(5): 590–592. doi: 10.1111/ijd.13890.
 12. Riyesh T, Karuppusamy S, Bera BC, Barua S, et al. Laboratory-acquired buffalopox virus infection, India. *Emerg. Infect. Dis*. 2014;20(2):324–326. doi: 10.3201/eid2002.130358.
 13. Dahiya SS, Kumar S, Mehta SC, Narnaware SD, et al. Camelpox: a brief review on its epidemiology, current status and challenges. *Acta Trop*. 2016;158:32–38. doi: 10.1016/j.actatropica.2016.02.014.
 14. Erster O, Melamed S, Paran N, Weiss S, et al. First Diagnosed Case of Camelpox Virus in Israel. *Viruses*. 2018;10:78. doi: 10.3390/v10020078.
 15. Lima MT, Oliveira GP, Afonso JAB, Souto RJC, et al. An Update on the Known Host Range of the Brazilian Vaccinia Virus: an Outbreak in Buffalo Calves. *Front Microbiol*. 2019;9:3327. doi: 10.3389/fmicb.2018.03327.
 16. Bera BC, Shanmugasundaram K, Barua S, Venkatesan G, et al. Zoonotic cases of camelpox infection in India. *Vet Microbiol*. 2011;152:29–38.
 17. Balamurugan V, Venkatesan G, Bhanuprakash V, Singh RK. Camelpox, an emerging orthopox viral disease. *Indian J. Virol*. 2013;24(3):295–305. doi: 10.1007/s13337-013-0145-0.
 18. Bera BC, Barua S, Shanmugasundaram K, Anand T, et al. Genetic characterization and phylogenetic analysis of host-range genes of Camelpox virus isolates from India. *Virus disease*. 2015;26(3):151–162. doi: 10.1007/s13337-015-0266-8.
 19. Khalafalla AI, Abdelazim F. Human and Dromedary Camel Infection with Camelpox Virus in Eastern Sudan. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2017;17(4):281–284. doi: 10.1089/vbz.2016.2070.
 20. Shhelkunov SN. An Increasing Danger of Zoonotic Orthopoxvirus Infections. *PLoS Pathog*. 2013.9(12):1–4. doi:10.1371/journal.ppat.1003756.
 21. Shhelkunova GA, Shhelkunov SN. 40 Years without Smallpox. *Acta Naturae*. 2017;9(4):4–12. doi:10.32607/20758251-2017-9-4-4-12.
 22. Гаврилова Е.В., Максютов Р.А., Щелкунов С.Н. Ортопоксвирусные инфекции: эпидемиология, клиника, диагностика (обзор) // *Проблемы особо опасных инфекций*. — 2013. — № 4. — С. 82–88. [Gavrilova EV, Maksyutov RA, Shhelkunov SN. Orthopoxvirus Infections: Epidemiology, Clinical Picture, and Diagnostics (Scientific Review). *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2013;(4):82–88. (In Russ.)] doi: doi.org/10.21055/0370-1069-2013-4-82-88.
 23. Shhelkunov SN, Marennikova SS, Moyer RW. Orthopoxviruses Pathogenic for Humans. New York: Springer Science+Business Media, Inc.; 2005.
 24. Бабкин И.В., Щелкунов С.Н. Молекулярная эволюция поксвирусов // *Генетика*. — 2008. — Т. 44. — № 8. — С. 1029–1044. [Babkin IV, Shhelkunov SN. Molekuljarnajaj evoljucija poksvirusov. *Genetika*. 2008;44(8):1029–1044. (In Russ.)]
 25. Babkin IV, Babkina IN. A retrospective study of the orthopoxvirus molecular evolution. *Infect Genet Evol*. 2012;12(8):1597–1604. doi: 10.1016/j.meegid.2012.07.011.
 26. Помолодевская оспа – аналитический портал [Электронный ресурс]. Available from: http://www.polit.ru/article/2016/12/09/ps_variola/ (accessed: 09.12.2016).
 27. В Мэриленде обнаружили 327 пробирок с возбудителями опасных болезней, десятки лет оставшихся бесхозными [Электронный ресурс]. Available from: <http://www.runyweb.com/articles/10/fda-found-more-than-smallpox-vials-in-storage-room.html> (accessed: 17.06.2014).
 28. Global Biodefense. CDC Approves Partial Resumption of USAMRIID Select Agent Research. Available from: <https://globalbiodefense.com/2019/11/23/cdc-approves-partial-resumption-of-usamriid-select-agent-research/> (accessed: 23.11.2019).
 29. The Independent Advisory Group on Public Health Implications of Synthetic Biology Technology Related to Smallpox: meeting report. Geneva: World Health Organization, 2015. Available from: <https://www.who.int/csr/resources/publications/smallpox/synthetic-biology-technology-smallpox/en/> (accessed: 17.09.2017).
 30. Максютов Р.А. Живые противооспенные вакцины // *Проблемы особо опасных инфекций*. — 2017. — № 2. — С. 72–77. [Maksjutov RA. Zhivye protivooospennye vakciny. *Problemy Osoby Opasnyh Infekcij*. 2017;2:72–77. (In Russ.)] doi: 10.21055/0370-1069-2017-2-72-77.
 31. Доклад Генерального директора ВОЗ на заседании 72-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения от 4 апреля 2019 г. «Ликвидация оспы: уничтожение запасов вируса натуральной оспы». Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_28-ru.pdf (accessed: 04.04.2019).
 32. Бабкина И.Н., Бабкин И.В., Ли Ю., Ропп С., и др. Филогенетическое сравнение геномов различных штаммов вируса натуральной оспы // *Доклады АН*. — 2004. — Т. 398. — С. 316–319. [Babkina IN, Babkin IV, Li J, Ropp S, et al. Filogeneticheskoe sravnenie genomov razlichnyh shtammov virusa natural'noj ospy. *Doklad RAN*. 2004;398:316–319. (In Russ.)]
 33. Бабкин И.В., Непомнящих Т.С., Максютов Р.А., Говоров В.В., и др. Сравнительный анализ переменных регионов генома натуральной оспы // *Молекулярная биология*. — 2008. — Т. 42. — № 4. — С. 612–624. [Babkin IV, Nepomnyashchikh TS, Maksyutov RA, Gutorov VV, et al. Comparative analysis of variable regions in the genomes of variola virus strains. *Molecular Biology*. 2008;2(4)621–624. (In Russ.)] doi: 10.1134/s0026893308040092.

34. Gao J, Gigante C, Khmaladze E, Liu P, et al. Genome Sequences of Akhmeta Virus, an Early Divergent Old World Orthopoxvirus. *Viruses*. 2018;10(5):252. doi: 10.3390/v10050252.
35. Vora NM, Li Y, Geleishvili M, Emerson GL, et al. Human infection with a zoonotic orthopoxvirus in the country of Georgia. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1223–1230. doi: 10.1056/NEJMoa1407647.
36. Springer YP, Hsu CH, Werle ZR, Olson LE, et al. Novel Orthopoxvirus Infection in an Alaska Resident. *Clin Infect Dis*. 2017;64(12):1737–1741. doi: 10.1093/cid/cix219.
37. Lanave G, Dowgier G, Decaro N, Albanese F, et al. Novel Orthopoxvirus and Lethal Disease in Cat, Italy. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(9):1665–1673. doi: 10.3201/eid2409.171283.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Борисевич Сергей Владимирович, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Sergei V. Borisevich*, PhD in Biology, Professor, Corresponding member of the RAS]; **адрес:** 141306, Московская область, г. Сергиев Посад-6, ул. Октябрьская, д. 11 [**address:** 11, Oktyabrskaya str., 141306, Sergiev Posad-6, Mos. Oblast', Russian Federation]; **e-mail:** 48cnii@mil.ru, **SPIN-код:** 5753-3400, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>

Онищенко Геннадий Григорьевич, д.м.н., профессор, академик РАН [*Gennady G. Onishchenko*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0135-7258>

Кириллов Игорь Анатольевич, к.м.н. [*Igor A. Kirillov*, MD, PhD]; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5001-3326>

Махлай Александр Александрович, д.м.н., профессор [*Alexander A. Makhlai*, MD, PhD, Professor]; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6347-3476>