

Для цитирования: Алексеевкова, С.В. Герпетическая инфекция лошадей: особенности патогенеза и диагностики / С.В. Алексеевкова, К.П. Юров // Российский ветеринарный журнал. — 2020. — № 2(6). — С. 13–17. DOI:10.32416/2500-4379-2020-2-13-17
 For citation: Alexeyenkova S.V., Yurov K.P. Equine herpetic infection: features of pathogenesis and diagnosis, Rossijskij veterinarnyj zhurnal (Russian veterinary journal), 2020, No. 2(6), pp. 13–17. DOI:10.32416/2500-4379-2020-2-13-17

УДК 619: 616.98: 578

Герпетическая инфекция лошадей: особенности патогенеза и диагностики

С.В. Алексеевкова, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусологии (a97865342a@yandex.ru),
К.П. Юров, доктор ветеринарных наук, профессор, зав. лабораторией вирусологии (konstyurov@yandex.ru).

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко» Российской академии наук (109428, г. Москва, Рязанский проспект, д. 24, корп. 1).

Альфагерпесвирусы лошадей — возбудители ринопневмонии–вирусного аборта (ВГЛ-1) и ринопневмонии (ВГЛ-4) — представляют подсемейство Alphaherpesvirinae, род Varicellovirus. ВГЛ-1 вызывает аборты, патологию органов дыхания и неврологические расстройства у лошадей разного возраста. ВГЛ-4 обуславливает преимущественно заболевание органов дыхания жеребят и спорадические аборты у кобыл. В этиопатогенезе герпесвирусных инфекций ВГЛ-1 и ВГЛ-4 определяющими факторами являются: выраженный тропизм к клеткам эпителия, persistence в нерепликативной форме и непрогнозируемая реактивация персистентного вируса с выделением его в окружающую среду. ВГЛ-1 и ВГЛ-4 имеют сходные антигенные детерминанты и перекрестно реагируют в серологических реакциях. Высокий уровень антигенного родства между ВГЛ-1 и ВГЛ-4 может затруднять интерпретацию результатов серологического исследования при естественной инфекции. ВГЛ-1 и ВГЛ-4, находящиеся в активной циркуляции, генетически консервативны. Исключение составляют новые штаммы ВГЛ-1 с мутацией гена, кодирующего вирусную ДНК-полимеразу, вызвавшие в ряде стран Европы и США вспышки нейтропаралитического заболевания. В ряде случаев неврологический синдром был зарегистрирован в связи с применением некоторых коммерческих вакцин.

Ключевые слова: ринопневмония, герпесвирус, лошади, геном, полипептиды, антигены

Equine herpetic infection: features of pathogenesis and diagnosis

S.V. Alexeyenkova, Ph.D in Biology Sc., leading researcher of Laboratory of Virology (a97865342a@yandex.ru),
K.P. Yurov, Grand Ph.D in Veterinary Sc., professor, Head of Laboratory of Virology (konstyurov@yandex.ru).

Federal Research Center — All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Skryabin and Y.R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences (24-1, Ryazanskyi prospect str., Moscow, 109428).

Equine alphaherpesviruses — causative agents of rhinopneumonitis–viral abortion (EHV-1) and rhinopneumonitis (EHV-4) — represent the subfamily Alphaherpesvirinae, genus Varicellovirus. EHV-1 causes abortion, respiratory pathology, and neurological disorders in horses of different ages. EHV-4 causes predominantly respiratory disease in foals and sporadic abortions in mares. In the etiopathogenesis of herpesvirus infections EHV-1 and EHV-4, the determining factors are pronounced tropism to epithelial cells, persistence in a non-replicative form, and unpredictable reactivation of a persistent virus with its release into the environment. EHV-1 and EHV-4 have similar antigenic determinants and cross-react in serological reactions. The high level of antigenic relationship between EHV-1 and EHV-4 can make it difficult to interpret serologic results in natural infections. The EHV-1 and EHV-4 strains in active circulation are genetically rather conservative. The exception is the new EHV-1 strains with a mutation in the gene encoding viral DNA polymerase, which caused outbreaks of neuroparalytic disease in some European countries and the United States. In several cases, the neurological syndrome has been reported due to use of some commercial vaccines.

Keywords: rhinopneumonitis, herpesvirus, horses, genome, polypeptides, antigens.

Сокращения: ВГЛ-1 — вирус герпеса лошадей типа 1, ВГЛ-4 — вирус герпеса лошадей типа 4, ВГО-3 — вирус герпеса ослов типа 3, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИФА — иммуноферментный анализ, ОРС — открытая рамка считывания, п.о. — пара оснований, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РДП — реакция диффузионной преципитации, РН — реакция нейтра-

лизации, РСК — реакция связывания комплемента, g (gp) — глоспротеин (гликопротеин).

**Работа выполнена при финансовой поддержке
 Министерства науки и высшего образования
 России по государственному заданию
 № 0578-2014-0023.**

Введение

Острые лихорадочные контагиозные болезни представляют собой одну из основных проблем для конезаводства, пользовательского и спортивного коневодства. В этиологии этих заболеваний ведущую роль играют герпесвирусы лошадей (табл. 1). Прежде всего, это альфагерпесвирусы: возбудитель ринопневмонии-вирусного аборта (ВГЛ-1) и ринопневмонии (ВГЛ-4). ВГЛ-1 вызывает аборт у кобыл, патологию органов дыхания и неврологические расстройства, параличи, парезы у лошадей разного возраста [4]. ВГЛ-4 обуславливает преимущественно заболевание органов дыхания у жеребят. В этиопатогенезе герпесвирусных инфекций определяющими факторами являются:

- тропизм возбудителей к эпителиальным клеткам слизистой оболочки органов респираторного тракта, определяющий проникновение в организм лошади;
- персистенция в скрытой нерепликативной форме, что создает значительные депо вирусного материала в клетках хозяина;
- реактивация персистентного вируса с выделением его в окружающую среду;
- разнообразие механизмов «ускользания» вирусов от защитных реакций иммунной системы хозяина.

Эпизоотические вирусы ВГЛ-1 и ВГЛ-4, находящиеся в активной циркуляции, генетически достаточно консервативны [1]. Сравнительный анализ изолятов вирусов герпеса лошадей из разных географических зон за 50 лет показал низкий уровень изменчивости среди штаммов одного типа. Так, среди 148 различных штаммов ВГЛ-1, выделенных от абортировавших кобыл, только 16 штаммов при обработке их 5 эндонуклеазами имели различный рестриктивный профиль [11]. Напротив, пассажи ВГЛ-1 в гетерологических культурах клеток (не лошадей) или адаптация вируса к росту в организме сирийских хомяков обычно приводят к быстрому появлению множественных мутаций.

Вирулентность некоторых «полевых» штаммов ВГЛ-1 и ВГЛ-4 для лошадей колеблется в широких пределах. Экспериментальное заражение лошадей высоковирулентными штаммами ВГЛ-1 приводит к аборту [6]. Неврологическую форму ВГЛ-1 инфекции регистрируют в ряде стран Европы, США. Заболевание характеризуется поражением лицевого нерва, параличами и парезами конечностей. В случае доброкачественного течения инфекционного процесса эти симптомы исчезают в течение нескольких недель [5]. В тяжелых случаях лошадь погибает с явлениями общего паралича. При своевременном вмешательстве симптоматическое лечение приносит положительный результат. Известно, что вспышки миелэнцефалопатии лошадей обусловлены появлением новых штаммов ВГЛ-1 с мутацией гена, кодирующей вирусную ДНК-полимеразу [11]. Часто заболевание связывают с применением некоторых вакцин.

Особенности возбудителей инфекций ВГЛ-1 и ВГЛ-4

ВГЛ-1 и ВГЛ-4 — представители подсемейства *Alphaherpesvirinae* вирусов герпеса; относятся к роду *Varicellovirus* вместе с другими альфагерпесвирусами животных (вирусами герпеса КРС 1-го и 5-го типа, герпеса коз 1-го типа, герпеса лошадей 3-го типа, герпеса кошек 1-го типа, герпеса свиней 1-го типа).

Воротами инфекции служат клетки эпителия слизистых оболочек органов респираторного и репродуктивного тракта [9]. Вследствие литической инфекции эпителиальных клеток вирус вызывает инвазию окончаний периферических нервных волокон. Посредством ретроградного аксонного транспорта он поражает чувствительные нейроны региональных ганглиев. Сохранившиеся нейроны поддерживают вирус в латентной форме неопределенно долго. При этом вирусная ДНК формирует эписому — кольцевую, ковалентно замкнутую молекулу, в то время как транскрипция большей части генома остается репрессированной. Реактивация из состояния латентности может происходить в результате стресса, рекуррентных заболеваний. Несмотря на интенсивный иммунный ответ после остро протекающего заболевания, латентная инфекция чувствительных нейронов периферических ганглиев сохраняется. Эффективность иммунного ответа при первичной инфекции определяет число нейронов, содержащих латентный вирус, и количество копий вирусного генома в каждом латентно инфицированном нейроне. Оба эти фактора являются важными в определении вероятности реактивации [3]. ВГЛ-1 и ВГЛ-4 имеют родство между собой, но антигенно, генетически и патогенетически отличаются от вируса герпеса лошадей 2-го, 3-го и 5-го типа (ВГЛ-2, ВГЛ-3 и ВГЛ-5) за исключением незначительного соответствия [7]. ВГЛ-1 и ВГЛ-4 идентичны по последовательности нуклеотидов в пределах гомологичных генов на 55...84 %, а по последовательности аминокислот на 55...96 %. Эти различия определяют принципиальную разницу ВГЛ-1 и ВГЛ-4 по признаку вирулентности для лошадей и спектру гетерологичных хозяев. В естественных условиях спектр хозяев для ВГЛ-4 ограничен лошадьми, в то время как ВГЛ-1 иногда может инфицировать рогатый скот и вьючных животных. Некоторые эпизоотические изоляты ВГЛ-1 патогенны для новорожденных лабораторных мышей и хомяков [2]. У однокопытных других видов — ослов, зебр, куланов — обнаружены герпесвирусы, близкородственные, но не идентичные вирусам лошадей. Незначительная генетическая и антигенная дивергенция вызвана естественной адаптацией общего вируса-предшественника к различным видам однокопытных [10]. Классификация герпесвирусов однокопытных представлена в таблице.

Структура генома и функции генов

Последовательности нуклеотидов геномной ДНК ВГЛ-1 и ВГЛ-4 были полностью расшифрованы в 1992 г. Геномы ВГЛ-1 и ВГЛ-4 — линейные, представлены молекулами двухцепочечной ДНК длиной 150,2 и 145,6 тысяч пар нуклеотидов с соотношением G + C 56,7 % и 50,5 %, соответственно. Геномы обоих вирусов включают в себя два ковалентно связанных компонента (рис.): S-компонент содержит длинные инвертированные повторы IR_s/TR_s (10,178 и 12,714 п. о.), фланкирующие короткую последовательность U_s (11, 861 и 12, 789). L-компонент содержит короткие инвертированные повторы IR_l/TR_l (27 и 32 п. о.), фланкирующие протяженную последовательность U_l (112,870 и 112,398 п.о.).

В результате инверсии сегмент генома U_s может существовать в двух пространственных ориента-

Вирусы герпеса однокопытных Equid herpesviruses				
Подсемейство вирусов герпеса лошадей	Виды восприимчивых однокопытных (Equus)			
	Лошадь (Equus caballus)	Осел (Equus asinus)	Зебра (Equus grevyi)	Кулан (Equus hemionus onager)
<i>Alphaherpesvirinae:</i> а) подгруппа Висцеротропные	ВГЛ-1 ^а (Вирус герпеса однокопытных 1) ^б ВГЛ-4 (Вирус герпеса однокопытных 4) ^б	Вирус герпеса ослов 3 ^а (Вирус герпеса однокопытных 8) ^б	Штаммы вирусов герпеса зебр ^в	Штаммы вирусов герпеса куланов ^в
б) подгруппа Дерматотропные	ВГЛ-3 ^а (Вирус герпеса однокопытных 3) ^б	Вирус герпеса ослов 1 ^а (Вирус герпеса однокопытных 6) ^б		
<i>Gammaherpesvirinae:</i>	ВГЛ-2 ^а (Вирус герпеса однокопытных 2) ^б ВГЛ-5 ^а (Вирус герпеса однокопытных 5) ^б	Вирус герпеса ослов 2 ^а (Вирус герпеса однокопытных 7) ^б		

^а — название вирусов, близкородственных вирусам герпеса однокопытных;

^б — таксономическая единица, утвержденная Международным Комитетом по таксономии и номенклатуре вирусов.

^в — штаммам вирусов герпеса зебр и куланов в настоящее время номенклатурное обозначение официально не присвоено. Близкородственный к ВГЛ-1 нейротропный вирус герпеса газелей Томпсона типа 1 временно определен как вирус герпеса однокопытных типа 9.

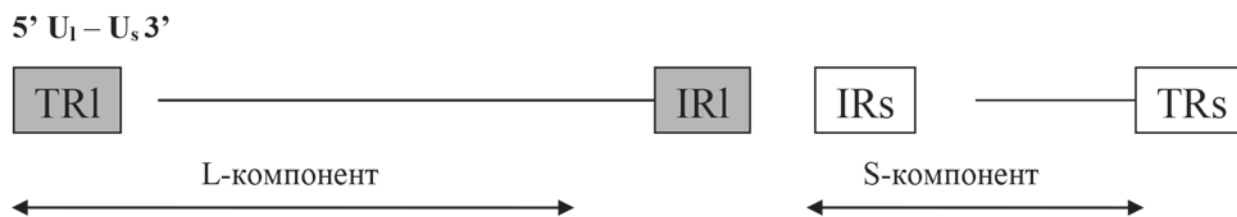


Рис. Схема организация генома ВГЛ-1 и ВГЛ-4

Fig. Organizational chart of EHV-1 and EHV-4 genome structure

циях, благодаря чему популяции вирусов содержат два изомера ДНК. Геномы ВГЛ-1 и ВГЛ-4 содержат 80 уникальных ОРС, сходных по расположению генов и последовательности нуклеотидов с другими вирусами герпеса лошадей. Общие особенности расположения генов включают в себя компактно устроенные ОРС; отсутствие обширно перекрывающихся ОРС и редкие случаи сплайсинга экзонов. Четыре ОРС в геноме ВГЛ-1 (64, 65, 66 и 67) и три ОРС в геноме ВГЛ-4 (64, 65 и 66) дублируются в инвертированных повторах, фланкирующих сегмент U_S. Геномы ВГЛ-1 и ВГЛ-4 содержат несколько наборов коротких двойных повторов последовательности ДНК, большинство которых расположены в некодирующих областях, где число копий каждого элемента изменчиво у разных штаммов и разных клонов одного и того же штамма, что определяет генетический полиморфизм этих областей. Несмотря на сходство с другими альфагерпесвирусами, геномы ВГЛ-1 и ВГЛ-4 включают в себя пять генов (ОРС 1, 2, 67, 71 и 75), которые не имеют структурных гомологов с другими известными вирусами. Функции этих генов неизвестны, предположительно они определяют уникальные биологические свойства ВГЛ-1 и ВГЛ-4 [8].

Вирусные белки и характеристика антигенов

Большинство полипептидов ВГЛ-1 и ВГЛ-4 можно разделить на 4 категории:

- структурные полипептиды нуклеокапсида и оболочки;
- трансмембранные гликопротеины;
- трансактиваторы и транскрипционные регуляторные белки;
- вирусные белки, необходимые для упаковки ДНК, морфогенеза вирионов, высвобождения дочерних вирионов и т. п.

Очищенные вирионы ВГЛ-1 и ВГЛ-4 содержат более 30 полипептидов: 6 из них формируют архитектуру ядра и нуклеокапсид (ОРС 22, 25, 35, 42, 43 и 56); 12 полипептидов расположены в области аморфной оболочки вирионов — тегумента (ОРС 11, 12, 13, 14, 15, 23, 24, 40, 46, 49, 51 и 76); другие 11 полипептидов гликозилированы и входят в состав суперкапсидной оболочки (ОРС 6, 16, 33, 39, 52, 62, 70, 71, 72, 73, 74). Большинство полипептидов ВГЛ-1 и ВГЛ-4 гомологичны полипептидам простого герпеса человека и имеют с ними одинаковое номенклатурное обозначение. ВГЛ-1 кодирует дополнительный gp2, который имеет

гомологи только с ВГО-3 и ВГЛ-4. Среди полипептидов ВГЛ-1 и ВГЛ-4 преобладают: мажорный белок капсида (ОРС 42), белок тегумента, кодируемый ОРС 13 (gp 10), и 5 гликопротеинов (gB, gD, gC, gM и gp300). Крупный белок тегумента (UL36) взаимодействует с пентонами капсида (VP5), что придает икосаэдрическую симметрию внутренней части тегумента. Внешняя часть тегумента взаимодействует с оболочкой мембраны вируса и может иногда ассоциироваться с интравирионной частью интегральных мембранных белков. Благодаря оболочкам диаметр вириона возрастает ~от 120 до 300 нм [12].

Для репликации вирусов принципиально необходимы гликопротеины gB, gD, gH, gI и gK. Гликопротеины gB, gC, и gD являются иммунодоминантными и играют важную роль в индукции гуморального иммунного ответа у организма – хозяина.

Другие гликопротеины — gC, gE, gG, gI, gM и gp300 — второстепенные. Так, делеции генов, кодирующих gI и gE ВГЛ-1 и ВГЛ-4, снижают инфекционную активность вирусных штаммов, но не препятствуют их размножению.

Несмотря на сходство, полный электрофоретический профиль структурных белков и гликопротеинов ВГЛ-1 и ВГЛ-4 не идентичный. Строгие различия электрофоретической подвижности вирусных полипептидов в настоящее время используются для дифференциальной диагностики ВГЛ-1 и ВГЛ-4 [14].

В состав полипептидов ВГЛ-1 и ВГЛ-4 входят:

- группа регуляторных белков (трансактиваторы и модуляторы генов, регуляторы транскрипции, посттрансляционные регуляторы экспрессии генов и т. д.);
- ферменты (ДНК-полимераза, рибонуклеотид редуктаза, ДНК геликаза-праймаза, тимидин киназа и т. д.);
- группа белков, участвующих в морфогенезе вирионов и высвобождении дочерних вирионов;
- большая группа структурных белков [13].

В ходе литической инфекции вначале синтезируются ранние вирусные белки: регуляторы транскрипции и факторы репликации, впоследствии — структурные белки вирионов. Для эффективной инициации литической инфекции требуется полипептид (альфа-TIF), кодируемый генами ОРС 12. Альфа-TIF проникает в зараженную клетку и запускает синтез IE (ОРС 64) — единственного вирусного полипептида, экспрессия которого не требует никакого предшествующего синтеза. IE активирует транскрипцию всех других генов вируса и вступает во взаимодействие с тремя другими ранними белками (ОРС 5, 63 и 65), гомологичными ICP 27, ICP 0 и ICP 22 вируса простого герпеса человека с целью регуляции экспрессии генов. Ген, кодирующий белок ICP 0, не требуется для репликации вируса *in vitro* или *in vivo*, но его присутствие необходимо для персистенции вируса и последующей реинфекции у лошадей [8].

ВГЛ-1 и ВГЛ-4 имеют сходные антигенные детерминанты и перекрестно реагируют в любых серологических реакциях (РН, ИФА, РСК, РДП) с поликлональной сывороткой, используемой в качестве источника антител. Высокий уровень антигенной взаимосвязи между ВГЛ-1 и ВГЛ-4 часто усложняет серологическое исследование в результате незначительного количества типоспецифических антител и обширной антигенной перекрестной реактивности, которая существует при

естественной инфекции. У молодых лошадей, вакцинированных против ВГЛ-1 или ВГЛ-4, наблюдают частичную взаимозащиту от экспериментальной инфекции гетерологичным вирусом [15]. В начале 1990-х годов появились данные о том, что гликопротеин оболочки gG ВГЛ-4 вызывает только типоспецифический иммунный ответ, который позволяет дифференцировать антитела, присутствующие в поликлональных сыворотках при смешанной инфекции, вызванной как ВГЛ-1, так и ВГЛ-4. Антигенные детерминанты в карбоксильном домене gG ВГЛ-1 и ВГЛ-4 были описаны как полезные инструменты для дифференциации различных гуморальных ответов у естественно-восприимчивых животных к этим вирусам. В целом антигенная изменчивость ВГЛ-1 и ВГЛ-4 незначительная, популяции вирусов в пределах одного типа представляют собой антигенно-устойчивую и относительно гомогенную группу [16].

Заключение

В этиопатогенезе альфагерпесвирусных инфекций лошадей определяющими факторами являются: выраженный тропизм к клеткам эпителия, персистенция в нерепликативной форме и непрогнозируемая реактивация персистентного вируса с выделением его в окружающую среду. ВГЛ-1 и ВГЛ-4 имеют сходные антигенные детерминанты и перекрестно реагируют в серологических реакциях. Следовательно, антигенное родство между ВГЛ-1 и ВГЛ-4 может затруднять интерпретацию результатов серологического исследования при естественной инфекции. Генетически штаммы ВГЛ-1 и ВГЛ-4, находящиеся в активной циркуляции, достаточно консервативны. Исключение составляют новые штаммы ВГЛ-1 с мутацией гена, кодирующего вирусную ДНК-полимеразу, вызвавшие в ряде стран Европы и США вспышки нейропаралитического заболевания.

Конфликт интересов

Авторы не имеют конфликта интересов.

Библиография

1. Алексеевкова, С.В. Диагностика вирусных болезней лошадей методом ПЦР / С.В. Алексеевкова, Г.К. Юров, К.П. Юров // Российский ветеринарный журнал. — 2011. — № 3. — С. 37-39.
2. Алексеевкова, С.В. Эффективность иммунизации мышей линии BALB/c при интрацеребральном заражении герпесвирусом лошадей 1-го типа / С.В. Алексеевкова, Г.К. Юров, И.Ю. Ткачев, К.П. Юров // Иммунология. — 2006. — Т. 27. — № 6. — С. 361-363.
3. Дьяченко, П.А. Как вирусу простого герпеса удается пожизненно персистировать в организме хозяина? / П.А. Дьяченко, А.Г. Дьяченко // Вісник СумДУ. Серія Медицина. — 2011. — № 1. — С. 1-10.
4. Неустроев, М.П. Новые средства и методы профилактики инфекционных болезней лошадей табунного содержания / М.П. Неустроев, К.П. Юров // Доклады Российской академии сельскохозяйственных наук. — 2006. — № 1. — С. 54-56.
5. Татаурова, А.В. Нейропатогенные штаммы возбудителя ринопневмонии – вирусного аборта лошадей / А.В. Татаурова, К.П. Юров, С.В. Алексеевкова // Ветеринария. — 2006. — № 3. — С. 21-23.
6. Юров, К.П. Профилактика вирусных болезней лошадей / К.П. Юров // М.: КолосС. — 1984. — 143 с.
7. Юров, К.П. Герпесвирус лошадей типа 5 — возбудитель фиброза легких / К.П. Юров, С.В. Алексеевкова, Г.К. Юров // Ветеринария. — 2013. — №3. — С. 17-21.

8. Allen, G.P. Respiratory Infections by Equine Herpesvirus Types 1 and 4 / G.P. Allen // In Book: *Equine Respiratory Diseases* (edited by P. Lekeux). — NY, USA.: International Veterinary Information Service, 2002. — www.ivis.org.
9. Azab, W. Glycoproteins D of equine herpesvirus type 1 (EHV-1) and EHV-4 determine cellular tropism independently of integrins / W. Azab, N. Osterrieder // *Journal of Virology*. — 2012. — Vol. 86(4). — pp. 2031-2044. doi: 10.1128/JVI.06555-11.
10. Ma, G. Equine herpesviruses type 1 (EHV-1) and 4 (EHV-4)—masters of co-evolution and a constant threat to equids and beyond / G. Ma, W. Azab, N. Osterrieder // *Veterinary Microbiology*. — 2013. — Vol. 167(1-2). — pp. 123-134. doi: 10.1016/j.vetmic.2013.06.018.
11. Nugent, J. Analysis of Equid Herpesvirus 1 Strain Variation Reveals a Point Mutation of the DNA Polymerase Strongly Associated with Neuro-pathogenic versus Nonneuropathogenic Disease Outbreaks / J. Nugent, I. Birch-Machin, K.C. Smith, J.A. Mumford, Z. Swann, J.R. Newton, R.J. Bowden, G.P. Allen, N. Davis-Poynter // *Journal of Virology*. — 2006. — Vol. 80 (8). — pp. 4047-4060.
12. Oladunni, F.S. EHV-1: A constant threat to the horse industry / F. S. Oladunni, D. W. Horohov, T.M. Chambers // *Frontiers in Microbiology*. — 2019. — Vol. 10. — article №2668.
13. Pagamjav, O. Natural recombinant between equine herpesviruses 1 and 4 in the ICP4 gene / O. Pagamjav, T. Sakata, T. Matsumura, T. Yamaguchi, H. Fukushi // *Microbiology and Immunology*. — 2005. — Vol. 49(2). — pp.167-179.
14. Spiesschaert, B. Comparative analysis of glycoprotein B (gB) of equine herpesvirus type 1 and type 4 (EHV-1 and EHV-4) in cellular tropism and cell-to-cell transmission / B. Spiesschaert, N. Osterrieder, W. Azab // *Viruses*. — 2015. — Vol. 7(2). — pp. 522-542. doi: 10.3390/v7020522.
15. Studdert, M.J. Molecular epidemiology and pathogenesis of some equine herpesvirus type 1 (equine abortion virus) and type 4 (equine rhinopneumonitis virus) isolates / M.J. Studdert, D.R. Fitzpatrick, G.W. Horner, H.A. Westbury, L.J. Gleeson // *Australian Veterinary Journal*. — 1984. — Vol. 61 (11). — pp. 345-348.
16. Thormann, N. The role of secreted glycoprotein G of equine herpesvirus type 1 and type 4 (EHV-1 and EHV-4) in immune modulation and virulence / N. Thormann, G.R. Van de Walle, W. Azab, N. Osterrieder // *Virus Research*. — 2012. — Vol. 169(1). — P. 203-211. doi: 10.1016/j.virusres.2012.07.029.
4. Neustroyev M.P., Yurov K.P., Novy`e sredstva i metody` profilaktiki infekcionny`x boleznej loshadej tabunnogo sodержaniya [New means and methods for the prevention of infectious diseases of horses of herd keeping], *Doklady` Rossijskoj akademii sel`skoxozyajstvenny`x nauk [Reports of the Russian Academy of Agricultural Sciences]*, 2006, No. 1, pp. 54-56.
5. Tataurova A.V., Yurov K.P., Alekseenkova S.V. Neuropathogenic strains of the causative agent of rhinopneumonia — viral abortion of horses [Nejropatogenny`e shtammy` vobzuditelya rinopnevmonii – virusnogo aborta loshadej], *Veterinariya [Veterinary medicine]*, 2006, No. 3, pp. 21-23.
6. Yurov K.P., *Profilaktika virusny`x boleznej loshadej [Prevention of viral diseases of horses]*, Moscow, Kolos, 1984, 143 p.
7. Yurov K.P., Alekseenkova S.V., Yurov G.K., Gerpesvirus loshadej tipa 5 — vobzuditel` fibroza legkix Gerpesvirus loshadej tipa 5 — vobzuditel` fibroza legkix [Herpesvirus of horses of type 5 — causative agent of pulmonary fibrosis], *Veterinariya [Veterinary medicine]*, 2013, No. 3, pp. 17-21.
8. Allen G.P., Respiratory Infections by Equine Herpesvirus Types 1 and 4, *In Book: Equine Respiratory Diseases* (edited by P. Lekeux), NY, USA.: International Veterinary Information Service, 2002, www.ivis.org.
9. Azab W., Osterrieder N., Glycoproteins D of equine herpesvirus type 1 (EHV-1) and EHV-4 determine cellular tropism independently of integrins, *Journal of Virology*, 2012, Vol. 86(4), pp. 2031-2044. doi: 10.1128/JVI.06555-11.
10. Ma G., Azab W., Osterrieder N., Equine herpesviruses type 1 (EHV-1) and 4 (EHV-4)—masters of co-evolution and a constant threat to equids and beyond, *Veterinary Microbiology*, 2013, Vol. 167(1-2), pp. 123-134. doi: 10.1016/j.vetmic.2013.06.018.
11. Nugent J., Birch-Machin I., Smith K.C., Mumford J.A., Swann Z., Newton J.R., Bowden R.J., Allen G.P., Davis-Poynter N., Analysis of Equid Herpesvirus 1 Strain Variation Reveals a Point Mutation of the DNA Polymerase Strongly Associated with Neuro-pathogenic versus Nonneuropathogenic Disease Outbreaks, *Journal of Virology*, 2006, Vol. 80 (8), pp. 4047-4060.
12. Oladunni F.S. Horohov D. W., Chambers T.M. EHV-1: A constant threat to the horse industry / *Frontiers in Microbiology*, 2019, Vol. 10, article №2668.
13. Pagamjav O., Sakata T., Matsumura T., Yamaguchi T., Fukushi H. Natural recombinant between equine herpesviruses 1 and 4 in the ICP4 gene, *Microbiology and Immunology*, 2005, Vol. 49(2), pp.167-179.
14. Spiesschaert B., Osterrieder N., Azab W. Comparative analysis of glycoprotein B (gB) of equine herpesvirus type 1 and type 4 (EHV-1 and EHV-4) in cellular tropism and cell-to-cell transmission, *Viruses*, 2015, Vol. 7(2), pp. 522-542. doi: 10.3390/v7020522.
15. Studdert M.J., Fitzpatrick D.R., Horner G.W., Westbury H.A., Gleeson L.J. Molecular epidemiology and pathogenesis of some equine herpesvirus type 1 (equine abortion virus) and type 4 (equine rhinopneumonitis virus) isolates, *Australian Veterinary Journal*, 1984, Vol. 61 (11), pp. 345-348.
16. Thormann N., Van de Walle G.R., Azab W., Osterrieder N., The role of secreted glycoprotein G of equine herpesvirus type 1 and type 4 (EHV-1 and EHV-4) in immune modulation and virulence, *Virus Research*, 2012, Vol. 169(1), pp. 203-211. doi: 10.1016/j.virusres.2012.07.029.

References

1. Alekseenkova S.V., Yurov G.K., Yurov K.P., Diagnostika virusny`x boleznej loshadej metodom PCzR [Diagnostic of equine viral diseases by PCR], *Rossijskij veterinarny`j zhurnal [Russian Veterinary Journal]*, 2011, No. 3, pp. 37—39.
2. Alekseenkova S.V., Yurov G.K., Tkachev I.Yu., Yurov K.P., E`ffektivnost` immunizacii my`shej linii BALB/c pri intracerebral`nom zarazhenii gerpesvirusom loshadej 1-go tipa [Efficacy of immunization of BALB / c mice with intracerebral infection with equine type 1 herpes virus], *Immunologiya [Immunology]*, 2006, Vol. 27, No. 6, pp. 361-363.
3. Dyachenko P.A., Dyachenko A.G., Kak virusu prostogo gerpesa udaetsya pozhiznenno persistirovat` v organizme hozyaina? [How does the herpes simplex virus persist for life in the host], *News of SumU. Seria Medicine*, 2011, No. 1, pp. 1-10.



Когда верстался номер, пришло сообщение, что скончался Константин Павлович Юров — доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий лабораторией вирусологии ВИЭВ, член редколлегии Российского ветеринарного журнала.

Редакция РВЖ выражает глубокие соболезнования семье, близким и коллегам Константина Павловича.