

Opšti pregled/  
Opšti pregled

BESNILO SLEPIH MIŠEVA U EVROPI

BAT RABIES IN EUROPE

Correspondence to:

Dr. Nenad Vranješ, MD, Msc.  
Pasteur Institute Novi Sad, Serbia  
Hajduk Veljkova 1  
21000 Novi Sad, Serbia

E-mail: vranjes.paster@ptt.rs

Nenad Vranješ<sup>1</sup>, Milan Paunović<sup>2</sup>, Branko Karapandža<sup>2</sup>,  
Srđan Stankov<sup>1</sup>, Dušan Lalošević<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zavod za antirabičnu zaštitu Pasterov zavod, Novi Sad

<sup>2</sup>Prirodnjački muzej, Beograd

Apstrakt

Ključne reči

Besnilo, slepi miševi, epidemiologija,  
Evropa, humani slučajevi

Key words

Bat, rabies, epidemiology, Europe, human  
cases

Iskorenjivanjem urbanog besnila među domaćim životinjama i uspehom u eliminisanju silvatičnog besnila lisica u zapadnoj Evropi i drugih divljih životinja u SAD, besnilo slepih miševa je u razvijenim zemljama zapada došlo u prvi plan. U Evropi kao nosioce virusa besnila nalazimo samo insektivorne slepe miševe, sa virusima srodnim virusu besnila: European bat lyssavirus tip 1 i tip 2. Preko 885 pozitivnih slučajeva besnila kod slepih miševa u Evropi je registrovano između 1977. i 2009. godine. Većina pozitivnih slučajeva (preko 90%) potiče iz Holandije, zatim iz Danske, Nemačke, Poljske i Francuske, a takođe je registrovano u Španiji, Velikoj Britaniji, Ukrajini, Rusiji, Češkoj, Švajcarskoj, Mađarskoj, Slovačkoj, Finskoj i Rumuniji. Imajući u vidu nesistematsko uzorkovanje, verovatno je da se besnilo slepih miševa javlja u celoj Evropi. Broj registrovanih humanih slučajeva besnila prenešenih od slepih miševa u Evropi je trenutno mali. Međutim zbog ogromnog potencijala epidemijskog širenja infekcije, prisustva „tihu infekcije“ sa mogućnošću izlučivanja virusa bez znakova oboljenja kao i relativno malih mogućnosti suzbijanja infekcije među slepim miševima neophodan je oprez pogotovo u slučaju pojave novih mutiranih varijanti virusa besnila. Potencijalni rizik za javno zdravlje koji predstavljaju npr. afrički virusi besnila realno postoji, posebno kada se uzme u obzir globalna mobilnost ljudi i životinja, mogućnost preliivanja infekcije na kopnene sisare, kao i činjenica da trenutno raspoložive vakcine protiv besnila ne pružaju zaštitu od ovih virusa koji pripadaju genotipovima filogrupe II, kao što je Lagos bat virus. Da bi se došlo do prave prevalencije varijanti virusa besnila u populaciji slepih miševa i boljeg razumevanja potencijalnog rizika za zdravlje ljudi, ciljane studije aktivnog nadzora je neophodno inicirati kao dodatak pasivnom nadzoru nad slepim miševima u što većem broju zemalja. Time bi se dobilo još više saznanja o ovom oboljenju a mere prevencije značajno unapredile.

UVOD

Slepi miševi, (klasa *Mammalia*, red *Chiroptera*), su sisari koje karakteriše sposobnost aktivnog leta i eholokacije. Obično love noću, a odmaraju se tokom dana, viseći naglavče u podzemnim skloništim, pećinama, dupljama drveća, ili zgradama (obično potkrovljima). Neke vrste slepih miševa žive same, a neke u grupama, kolonijama, od po hiljadu i više jedinki. Na svetu postoji oko 1.100 vrsta slepih miševa, što čini 20% ukupnog broja vrsta sisara. Geografski su veoma rašireni i prisutni na svim kontinentima osim na Antarktiku (1, 2). Podeljeni su u dve glavne grupe - podreda i to: 1. *Megachiroptera*, (1 porodica - *Pteropodidae*, 42 roda, 186 vrsta) čine leteće lisice, koje se hrane uglavnom biljnim materijalom, odnosno voćem, cvetovima, nektarom i polenom. U potrazi za hranom koriste

svoje krupne oči i oštro čulo mirisa i 2. *Microchiroptera* (16 porodica, 160 rodova, 934 vrste) su uglavnom mesojedi koji se hrane insektima, sitnim sisarima, žabama, pticama, ribama i krvlju. Ovi slepi miševi najčešće love noću, koristeći se eholokacijom za pozicioniranje plena. Kroz nos ili usta oni ispuštaju visoke tonove, a potom koriste svoje velike uši da uhvate njihov odjek. Na osnovu toga oni stvaraju sliku o okolini i zatim se velikom brzinom upućuju prema insektima u letu, često i po mrklom mraku.

Slepi miševi predstavljaju važan element u funkcionisanju ekosistema, pre svega zbog značajne uloge u kontroli brojnosti insekata, obnavljanju šuma raznošenjem semenja, polinaciji biljaka i sl. Zbog brojnih predrasuda progngnjeni su od strane čoveka i u mnogim delovima sveta su postali ugrožene vrste ili im preti čak istrebljenje. U Evropi imaju status strogo zaštićenih vrsta, što je regulisano poseb-

nom regulativom (Bernska konvencija, Bonska konvencija, Habitat direktiva 92/43/EEC) kao i EUROBATS dokumentom (3).

Slepi miševi su udruženi sa brojnim zoonotskim virusnim oboljenjima. U izvesnim slučajevima njihova uloga je dokazana nedvosmileno, kao kod Nipah, Hendra i Menangle virusa (4). Za viruse kao što su SARS Marburg i Ebola ne postoje još uvek potvrdni dokazi da su slepi miševi rezervoari i ovih oboljenja (1). Međutim slepi miševi su takođe sposobni da prenose najstariju poznatu infektivnu bolest, a to je besnilo (1, 4).

Besnilo je virusna zoonoza koja širom sveta inficira sve sisare, uključujući i ljude. Prema procenama Svetske zdravstvene organizacije, od besnila u svetu umre preko 55.000 ljudi godišnje i to prvenstveno u zemljama u razvoju u Aziji (56%) i Africi (44%) (5). U 99% slučajeva uzrok je ujed od besnog psa, dok je samo mali procenat uzrokovan varjantama virusa besnila koje su udružene sa slepim miševima (6).

Etiološki agens rabies encefalitisa pripada redu *Mono-negavirales*, porodici *Rhabdoviridae* i rodu *Lyssavirus*. Internacionalni komitet za taksonomiju virusa (ICTV) je prepoznao do sada 7 vrsta virusa unutar genusa *lyssavirus* zajedno sa 4 još neklasifikovana virusa (Tabela). Klasični rabies virus (koji je uključen u sojeve virusa besnila u vakcinama) je grupisan kao genotip 1 (RABV) genusa *lyssavirus* i prisutan je širom sveta kod karnivora, kao i kod slepih miševa u Americi, dok su ostalih šest genotipova (od 2 do 7) poznati kao „rabies related“ *lyssavirus*-i (virusi srodni virusu besnila) (7). Lagos bat virus (LBV) genotip 2, Mokola virus (MOKV) genotip 3 i Duvenhage virus (DUVV) genotip 4 su nađeni jedino na afričkom kontinentu. European bat *lyssavirus* tip 1 (EBLV-1) genotip 5 i European bat *lyssavirus* tip 2 (EBLV-2) genotip 6 su prisutni u Evropi među insektivornim slepim miševima. Australian bat *lyssavirus* (ABLV) genotip 7 je izolovan iz frugivornih i insektivornih slepih miševa u Australiji. Četiri još neklasifikovana člana roda *lyssavirus*, koji su izolovani iz Evroazije, su: West Caucasian bat virus (WCBV), Irkut virus (IRKV), Khujand virus (KHUV) i Aravan virus (ARAV) (8, 9). Nakon rasvetljavanja kompletnog genoma virusa (10), daljom genotipskom klasifikacijom i filogenetskim studijama EBLV virusi su podeljeni u dve podgrupe, i to: EBLV-1 na tipove EBLV-1a i EBLV-1b (genotip 5) (11), i EBLV-2 na tipove EBLV-2a i EBLV-2b (genotip 6). *Lyssavirus*-i su takođe podeljeni u imunopatološki i filogenetski različite filogrupe (12). Na osnovu ove podele u jednu filogrupu (grupa II) spadaju MOKV i LBV, dok svi ostali genotipovi pripadaju drugoj filogrupi (grupa I). Tokom 2009. godine u Keniji je otkriven novi *lyssavirus*, nazvan Shimoni bat virus (SHIBV) koji je izolovan iz mozga mrtvog slepog miša vrste *Hipposideros commersoni*. Smatra se da je u pitanju posebna vrsta, koja pripada filogrupi II roda *Lyssavirus*, i najbližiji je LBV (13). Svih sedam genotipova sa izuzetkom MOKV su izolovani iz slepih miševa i svi su sposobni da izazovu fatalno oboljenje kod ljudi i drugih sisara, koje se klinički ne može razlikovati. LBV je jedini *lyssavirus* za koga nije nikada dokazano da izaziva infekciju kod ljudi.

### Besnilo slepih miševa

Slepi miševi koji su oboleli od besnila pokazuju abnormalno ponašanje, agitiranost i agresiju, kao što su pokušaji ujedanja svega što je u blizini, poremećaj orijentacije, gubitak koordinacije pokreta, teškoće u gutanju, a regis-

trovani su znaci encefalitisa, kao što su tonično klonični grčevi, ascendentna pareza i paraliza, koja rezultira nemoćnošću letenja (14, 15). Prisutna je preosetljivost na visoko frekventne zvuke, kao i produžena glasna vokalizacija i nekontrolisano udaranje krilima kada su uznemireni (16).

U studijama u Evropi utvrđeno je da klinički manifestno besnilo izgleda nije uobičajeni događaj posle EBLV-1 infekcije i virusna cirkulacija se izgleda javlja bez značajnih posledica po zdravlje slepih miševa, tzv. „tiha infekcija“ (17). To potvrđuju izveštaji da većina slepih miševa preživljava EBLV infekciju (18, 19) sa verovatno dugotrajnim održavanjem virusa u inficiranoj zdravoj jedinki, a perzistentno inficirani slepi miševi mogu da izlučuju viruse, bez znakova oboljenja (20). I druge brojne studije potvrđuju perzistentnu infekciju kod slepih miševa (21, 22), kao i podaci bazirani na eksperimentalnoj transmisiji RABV na slepe miševе (23).

Klinička ekspresija EBLV-1 infekcije koja je izgleda asimptomatska ili blaga bolest bez značajnijih posledica po zdravlje populacije slepih miševa verovatno može u stresnim godinama da dovede do lokalne epidemije neurološke ispoljene bolesti (24). Pretpostavka je da određeni stimulusi uzrokuju aktivaciju virusa nakon perioda virusne supresije. Okidač virusne reaktivacije je nepoznat iako se može nagađati da imunosupresija, verovatno kao rezultat gravidnosti, može potaknuti virusnu replikaciju (25). Kroz šta tačno virus prolazi u domaćinu nije potpuno jasno, kao i da li ostaje u uspavanom stanju na tzv. imunoprivilegovanim mestima, t.j. neuronskom tkivu ili smeđem masnom tkivu.

Brojni izveštaji ukazuju na postojanje stanja virusonoštva među asimptomatskim slepim miševima (18,22), a prisustvo virusne RNA u oralnoj duplji zdravih jedinki snažno ukazuje na asimptomatsku virusnu ekskreciju (24).

Kako se virusi prenose između jedinki slepih miševa unutar pojedinačnih kolonija nije dovoljno razjašnjeno. Aerosolna transmisija putem udisanja virusa u pećinama sa velikim brojem slepih miševa je malo verovatna i postoji jako malo dokaza za pojavu trasmisije varijanti RABV aerosolom (26-28). Transmisija među slepim miševima koji dele iste kolonije u prirodnim uslovima je znatno verovatnija putem međusobnog specifičnog kontakta (tzv. „allogrooming“ - bištenje), kada se dešavaju i ujed, kao npr. tokom „agresivnog“ parenja ili tokom agresivnog ponašanja zbog zaštite mladunaca.

### Besnilo slepih miševa u Evropi

Prvi slučaj besnila među insektivornim slepim miševima je zabeležen u Hamburgu, Nemačka 1954. godine (29), a odmah zatim i na području nekadašnje Jugoslavije, u Novom Sadu je 1954. godine registrovano besnilo kod insektivornog slepog miša *Nyctalus noctula* (30). Za razliku od virusa koji inficiraju američke vrste insektivornih slepih miševa, koji su klasifikovani kao varjante klasičnog RABV (genotip 1) i koji nije detektovan među autohtonim vrstama slepih miševa u Evropi iz nepoznatih razloga, serološke studije, studije genetske tipizacije i unakrsne protekcije su pokazale da su virusi evropskih slepih miševa EBLV-1 i EBLV-2 posebni (31).

Iako se do saznanja o pojavi besnila među insektivornim slepim miševima u Evropi došlo skoro simultano sa opisom besnila kod insektivornih slepih miševa u severnoj Americi, ovoj problematici se nije prišlo sa dovoljno pažnje u Evropi.

Tek 1985. godine u Danskoj, Nemačkoj i Poljskoj je dijagnostikovano 14 novih slučajeva besnila slepih miševa, što je bio početak ekstenzivne epizootije u određenim delovima Evrope<sup>(32)</sup>. Preko 885 pozitivnih slučajeva besnila kod slepih miševa je naknadno registrovano između 1977. i 2009. godine<sup>(33)</sup> i prijavljeno kolaborativnom centru za nadzor i istraživanje besnila u Wusterhausenu, Nemačka (ranije Tübingen) od strane evropskih zemalja. Većina pozitivnih slučajeva (preko 90%) potiče iz Holandije, zatim iz Danske, Nemačke, Poljske i Francuske, a takođe je registrovano u Španiji, Velikoj Britaniji, Ukrajini, Rusiji, Češkoj, Švajcarskoj, Mađarskoj, Slovačkoj, Finskoj i Rumuniji<sup>(33)</sup>. Imajući u vidu nesistematsko uzorkovanje, verovatno je da se besnilo slepih miševa javlja u celoj Evropi.

Većina registrovanih pozitivnih slučajeva besnila kod slepih miševa u Evropi su EBLV-1, a 95% svih ovih infekcija je bilo dijagnostikovano kod vrste *Eptesicus serotinus* (32). Međutim ovaj tip virusa je takođe registrovan i kod vrsta *Nyctalus noctula* i *Vespertilio murinus*<sup>(34)</sup>, kao i *Myotis myotis*, *Myotis dasycneme*, *Myotis daubentonii*, *Pipistrellus pipistrellus*, *Pipistrellus nathusii*, *Myotis nattereri*, *Rhinolophus ferrumequinum* i *Miniopterus schreibersii* (18, 32, 35). Antitela na EBLV-1 su nađena dodatno kod *Tadarida teniotis* (18).

Nasuprot tome EBLV-2 je otkriven samo oko 20 puta do sada, većinom kod slepih miševa vrste *Myotis daubentonii* i to u Finskoj (36), Švajcarskoj<sup>(37)</sup>, Velikoj Britaniji<sup>(38)</sup> i Nemačkoj<sup>(39)</sup> ali i kod vrste *Myotis dasycneme* u Holandiji (35). Do sada su Holandija i Nemačka jedine zemlje gde su oba ova genotipa izolovana kod rabies pozitivnih slepih miševa<sup>(35, 39)</sup>.

Za EBLV je poznato je da inficiraju ne samo primarne domaćine (insektivorne slepe miševe) već ponekad i druge slučajne životinjske domaćine (40). Taj preskok vrsne barijere t.j. prelivanje infekcije ili "spill-over" virusa sa slepih miševa na kopnene (ne leteće) sisare se relativno retko dešava. Do sada je prirodna transmisija EBLV-1 registrovana jedino među ovcama 1988. i 2002. godine u Danskoj<sup>(41)</sup>, kod dve mačke u Francuskoj 2003. i 2007. godine (42), a prvo prelivanje na divlje životinjske vrste potvrđeno je 2001. godine u Nemačkoj kod jedne kune belice (*Martens foina*) (40). Prelivanje EBLV-2 na životinje još nije registrovano.

Međutim kopnene životinje izgleda da predstavljaju slepi završetak za EBLV, što je potvrđeno eksperimentalnim inokulacijama EBLV u nekoliko sisara kao što su mačke, psi, miševi lasice, crvena lisica ili ovca (41, 43, 44). Pokazalo se naime da EBLV-1 može da izazove oboljenje u ovih životinja<sup>(44)</sup>, ali izgleda malo verovatno da dolazi do aktivnog prenosa EBLV sa njih na druge vrste.

Prelivanje EBLV infekcije osim na druge slučajne životinjske domaćine, se dešava i kod ljudi. Dok klasični rabies virus (RABV) genotip 1 uzrokuje kroz udruženost sa domaćim psima oko 50,000 humanih smrtnih slučajeva godišnje (6), lyssavirus-i udruženi sa slepim miševima su do sada proizvodili relativno malo smrtnih slučajeva kod ljudi. Ipak EBLV su značajni sa stanovišta javnog zdravlja jer su i EBLV-1 i EBLV-2 prenešeni na ljude sa fatalnim posledicama.

Od 1977. godine u Evropi su potvrđena samo tri smrtna slučaja kod ljudi od EBLV infekcije, dok dva druga suspektna slučaja nikada nisu potvrđena (45). Postoje brojni humani

smrtni slučajevi koji su prijavljeni nakon kontakta sa slepim miševima u regionima bivšeg Sovjetskog saveza, koji bi se na osnovu epidemioloških podataka mogli svrstati u infekcije sa EBLV-1 virusom. Međutim u većini ovih slučajeva virus nije izolovan i okarakterisan.

Prvi humani slučaj se desio nakon što je petnaestogodišnja devojka bila napadnuta i ujedena za prst u po bela dana od strane slepog miša nepoznate vrste u Vorošilovgradu u Ukrajini 1977. godine (46). Slep miš nije bio pregledan, a devojka nije primila post ekspanzionu profilaksu besnila (PEP). Nakon 35 dana razvili su se tipični simptomi i znaci besnila i dijagnoza je potvrđena *post mortem*. Lyssavirus koji je izolovan iz devojčinog mozga smatrao se da je bio EBLV-1, iako virus nikada nije bio genetski tipiziran te se smatra da je u pitanju nepotvrđen slučaj.

Drugi smrtni slučaj se desio u Rusiji u gradu Belgorodu 1985. godine (47) nakon što je jedanaestogodišnja devojka bila napadnuta tokom dana i ujedena za donju usnu od strane slepog miša, koji je nakon toga odleteo, te nije mogla da se izvrši identifikacija vrste niti dijagnostika besnila. PEP nije aplikovana i devojka je umrla 4 do 5 nedelja posle navedenog datuma ekspozicije pokazujući simptome i znake tipične za besnilo. Utvrđeno je da antigenski profil virusa označenog kao "Yuli" iz uzoraka moždanog tkiva pripada genotipu 5, t.j. da je u pitanju EBLV-1 (31).

Treći slučaj je bio tridesetogodišnji švajcarski biolog - zoolog koji je primljen u bolnicu u Helsinkiju u Finskoj 1985. godine sa ascendentnom paralizom i bolom u desnoj ruci i vratu (48). Umro je od oboljenja sličnog besnilu 20 dana nakon prijema u bolnicu. Nikada pre nije vakcinisan protiv besnila i nije primio PEP pre nego što je oboleo. Virus "Finman" izolovan iz moždanog tkiva je potvrđeno EBLV-2b. Ovo je bila prva izolacija EBLV-2 i prvi potvrđeni slučaj EBLV-2 infekcije kod čoveka nakon ekspozicije slepim miševima<sup>(49)</sup>. Geografska lokacija gde se desila infekcija nije mogla da se odredi jer je istraživač tokom prethodnih godina imao kontakt, odnosno ujede od slepih miševima u Maleziji pre 4 godine, u Švajcarskoj pre godinu dana i u Finskoj 51 dan pre njegove smrti. Zagonetka u pogledu mesta infekcije verovatno je rešena tek 2009. godine, kada je u Finskoj po prvi put registrovan EBLV-2 pozitivni primerak vodenog večernjaka *Myotis daubentonii* kod koga je filogenetskom analizom pokazano da je u pitanju EBLV-2b (36).

Četvrti slučaj je bio jedan 55. godina star čovek koji se bavio zaštitom slepih miševa i koji je primljen u bolnicu u mestu Dundee u Škotskoj u novembru 2002. godine s akutnom hematemezom. U prethodnih 5 dana je imao bolove i paresteziju u levoj ruci uz kasnije pojačavanje slabosti u udovima sa jasnim znacima nastupajućeg encefalitisa sa cerebelarnim zahvatanjem. Pacijent nije nikada bio vakcinisan protiv besnila i nije primio PEP. Uzorci salive su bili pozitivni i soj EBLV-2a je identifikovan. Ovaj fatalni incident je bio drugi potvrđeni slučaj EBLV-2 infekcije kod čoveka nakon ekspozicije slepim miševima (50).

Peti slučaj opisan je u Lugansku 2002. godine kod 34 godine starog muškarca koji je umro od oboljenja sličnom besnilu. Prethodno je bio ujedena za prst od strane slepog miša 1.5 mesec pre početka bolesti. Nije primio PEP (51). S obzirom da ni *ante mortem* ni *post mortem* nije izvršeno virusološko ispitivanje, te se smatra da je u pitanju drugi nepotvrđen slučaj.



### Besnilo slepih miševa u Srbiji

Podaci o besnilu slepih miševa u Republici Srbiji su oskudni. Nakon otkrića prvog atipičnog virusa besnila kod insektivnog slepog miša *Nycalus noctula* 1954. godine od strane dr Nikolića u blizini Novog Sada <sup>(30)</sup> nije bilo aktivnog ispitivanja – nadzora prisustva lyssavirus-a kod slepih miševa u Srbiji. Samo sporadični izveštaji, kao što je bilo ispitivanje 1996. i 1997. godine, kada je 37 uzoraka 14 vrsta slepih miševa testirano u Pasterovom zavodu u Novom Sadu u saradnji sa stručnjacima za slepe miševе iz Prirodnjačkog muzeja u Beogradu, koji su potvrdili da virus nije nađen ni u jednom od ispitivanih uzoraka testom izolacije na belim miševima. Tek 2006. godine su stručnjaci Pasterovog zavoda u Novom Sadu u saradnji sa Prirodnjačkim muzejom u Beogradu sprovedi dvogodišnje aktivno istraživanje prisustva lyssavirus-a na teritoriji Republike Srbije. Tokom ovog istraživanja uzorkovano je ukupno 311 jedinki slepih miševa iz 14 različitih lokacija. Od 20 uzorkovanih vrsta slepih miševa, najučestalije su bile *Myotis daubentonii*, *Myotis blythii* i *Myotis myotis*. U 184 uzorkovana seruma RFFIT testom nije otkriveno prisustvo specifičnih anti EBLV-1 i EBLV-2 antitela ni u jednom uzorku. U 271. uzorku brisa salive nije otkriveno prisustvo živog virusa testom izolacije na belim miševima, kao ni prisustvo virusne RNA RT-PCR testom <sup>(52)</sup>.

### Put infekcije ljudi

Kod većine humanih slučajeva u Evropi a prvenstveno u Americi su okolnosti ekspozicije slepim miševima nedovoljno razjašnjene. Ovi tzv. kriptogeni oblici besnila odnosno ne ujedna transmisija su doveli do pretpostavke da aerosolna transmisija igra značajnu ulogu u prenosu varijanti virusa besnila na čoveka. Tome su doprineli pojedini eksperimentalni podaci <sup>(53)</sup>, kao i informacija o aerogenoj ekspoziciji dva humana slučaja besnila nakon posete Frio pećinama u Teksasu, koje su nastanjene milionima jedinki vrste *Tadarida brasiliensis* <sup>(26)</sup>. Međutim ova informacija se smatra neverodostojnom, jer su žrtve često posećivale pećine i mogle su da zaborave na moguću ujed slepog miša, kao što se često dešava kod tzv. skrivenih slučajeva besnila, gde se naknadnim heteroanamnestičkim podacima dolazi do saznanja o kontaktima žrtve sa slepim miševima pre pojave simptoma besnila <sup>(28, 54)</sup>. Sama patogeneza besnila i dostupni podaci ukazuju da su svi ili skoro svi slučajevi humanog besnila koji su vezani za slepe miševе prenešeni ujednom slepog miša, a koji nije prepoznat od strane pacijenta <sup>(28)</sup>. Ujedne rane od slepih miševa su često veoma male, pogotovo ako su nanosene od malih vrsta slepih miševa kao što su vrste roda *Pipistrellus* ili manje vrste roda *Myotis* i kao takve mogu biti ignorisane, t.j. ne prepoznate kao opasnost <sup>(54)</sup>. Iz tog razloga je ACIP - američki savetodavni komitet za imunizacije svojim pravilnikom o PEP 1999. godine <sup>(55)</sup> ukazao na potrebu razmatranja uvođenja PEP i u slučajevima ako ne postoji jasan podatak o ujednom slepog miša, a isti je nađen u prostoriji sa ljudima (npr. osoba je spavala i probudila se i našla slepog miša u sobi, ili je slepi miš nađen u sobi sa detetom ili mentalno oštećenom ili intoksiciranom osobom).

### Suzbijanje i prevencija besnila slepih miševa

Mere suzbijanja besnila slepih miševa su brojne i različite za hematofagne, frugivorne i insektivorne slepe miševе. Tako npr. mere kontrole besnila vampirskih slepih

miševa u srednjoj i južnoj Americi su profilaktička vakcinacija stoke, kao najbrži i najefikasniji pristup kada izbije epidemija besnila među stokom, PEP i pre-ekspoziciona imunizacija ljudi i selektivna redukcija populacije vampirskih slepih miševa koja uključuje upotrebu antikoagulanata (kao što je varfarin) koji su smrtonosni za vampirske slepe miševе. Varfarinski gel se nanese na leđa uhvaćenog slepog miša i jedinka se pusti da odleti u svoje sklonište, gde ostali slepi miševi tokom međusobnog kontakta konzumiraju gel. Uspeh oralne vakcinacije divljih životinja protiv besnila je ponudio novi alat u borbi protiv ovog oboljenja među divljim životinjama, a koji je ekološki prihvatljiv. Mogućnost oralne imunizacije vampirskih slepih miševa je već pokazana <sup>(56)</sup>, ali ovaj pristup nije primenjen na druge vrste slepih miševa, a potrebno je još istraživanja, pre svega u pravcu ekonomske isplativosti.

Efikasan nadzor nad besnilom slepih miševa je vitalna komponenta kontrolne politike koja ima za cilj sagledavanje stvarne prevalencije lyssavirusa u populaciji slepih miševa u svakoj zemlji. Pasivnim nadzorom uginulih ili bolesnih slepih miševa postiže se samo delimičan uvid u stanje prevalencije ovog oboljenja. Radi dobijanja potpunije slike neophodan je i aktivni nadzor u vidu organizovanja terenskih istraživanja, hvatanjem jedinki slepih miševa putem mreža i određivanjem prisustva RNA lyssavirus-a u orofaringealnom brisu, ili virus neutralizacionih antitela u uzorkovanim serumima. Naravno, sve to uz neophodan uslova da se jedinke odmah nakon uzorkovanja puste na slobodu imajući u vidu njihov status kao strogo zaštićenih vrsta.

U svetlu prevalencije varijanti virusa besnila u slepih miševa u Evropi, rizik da čovek dođe u kontakt sa slepim mišem i inficira se sa lyssavirus-om je mali, međutim rizik ne sme biti potcenjen. Kada neiskusna osoba dodiruje slepog miša i biva ujedena zbog njihovog odbrambenog instinkta, izvestan rizik po zdravlje postoji. Međutim, za osobe koje rutinski dolaze u kontakt sa slepim miševima, i bivaju ujedeni od strane slepih miševa rizik je signifikantno veći. S toga osobe koje se po prirodi svog posla ili pak amaterski bave slepim miševim uključujući one koji spašavaju/rehabilituju slepe miševе spadaju u grupu visokog rizika za infekciju virusom besnila sa slepih miševa, te bi trebalo da nose zaštitne rukavice u cilju sprečavanja ujeda i da budu kompletno preventivno imunizovani protiv besnila pre kontakta sa slepim miševima.

U okviru mera prevencije za sprečavanje infekcije ljudi lyssavirus-ima slepih miševa potrebno je pre svega naglasiti nužnost minimiziranja interakcija čovek - slepi miš. Potrebno je edukovati javnost u vezi pravilnog postupka kod susreta sa slepim mišem, a koja treba da sadrži sledeće poruke: ne uzimati bolesne ili povredene slepe miševе, i sprečavati slepe miševе da uđu u kuće <sup>(57)</sup>. Pokazano je naime da bolesne i povredene jedinke slepih miševa imaju signifikantno veću prevalenciju infekcije u odnosu na nasumice sakupljene slepe miševе i samim tim predstavljaju znatno veći rizik za transmisiju infekcije na ljude. U slučaju da se pronađe slepi miš koji je sumnjiv na besnilo, potrebno je prvo sačuvati prisebnost i smirenost. Ne dodirivati ga golim rukama. Upotrebiti debele rukavice i staviti ga u kartonsku kutiju s malim rupama. Čvrsto zatvoriti i odložiti na hladno mesto. Pozvati stručnjake za slepe miševе iz Prirodnjačkog muzeja u Beogradu ili veterinarsku službu, kao i stručnjake za besnilo iz Pasterovog zavoda u Novom

Sadu, koji će proceniti rizik od moguće infekcije virusom besnila i eventualno ordinirati PEP. U slučaju moguće virusne transmisije nakon kontakta sa ili ujeda od slepog miša PEP je indikovana bez obzira da li je u tom regionu prijavljen slučaj besnila kod slepih miševa, a što potvrđuje i poslednji smrtni slučaj u Keniji od DUVV (58), kada je je jedna 34-godišnja holandanka ogrebanu po nosu od strane slepog miša koji joj je uleteo u lice tokom safarija. Nakon čišćenja ogrebotine vodom, sapunom i alkoholom, nije joj bila preporučena dalja terapija jer nije bilo slučajeva besnila slepih miševa kao ni slučajeva prenošenja besnila od strane slepih miševa u Keniji. PEP u tom slučaju je identična kao kod ujeda od besnog psa, a podrazumeva inicijalno pranje rane vodom i sapunom i u okviru medicinske pomoći primanje humanog antirabijskog imunoglobulina i vakcine protiv besnila, a na osnovu preporuka SZO (59).

Savremene vakcine protiv besnila su u brojnim studijama pokazale da iniciraju unakrsnu zaštitu protiv većine varijanti lyssavirus-a slepih miševa, pa i EBLV-1 i EBLV-2 (60) (61, 62). Ali ne pružaju unakrsnu zaštitu od lyssavirusa filogrupe 2, posebno MOKV (63) ili WCBV (64).

### ZAKLJUČAK

Iskorenjivanjem tzv. urbanog besnila kod pasa i drugih domaćih životinja i velikim uspehom u eliminisanju tzv. silvatičnog besnila kod lisica u Evropi i drugih divljih životinja u Americi, besnilo slepih miševa je u razvijenim zemljama zapada došlo u prvi plan. Broj registrovanih humanih slučajeva u Evropi (do sada 5 slučajeva) odn. Americi (1 do 2 slučaja godišnje) je mali. Međutim zbog ogromnog potencijala epidemijskog širenja infekcije (sezonska migracija slepih miševa između letnjih i zimskih skloništa i po sto

kilometara) i relativno malih mogućnosti suzbijanja infekcije među slepim miševima oprez je neophodan pre svega zbog mogućnosti pojave mutacija. Da je taj scenario moguć, ukazuju filogenetske studije koje upućuju na to da je RABV, koji trenutno cirkuliše svetom među vrstama karnivora (psi, lisice, vukovi), prvobitno bio adaptiran da inficira slepe miševu i koji je uspešno preskočio vrsnu barijeru i uspostavio novi ciklus među karnivorama (65). Osim toga činjenica je da trenutno raspoložive vakcine protiv besnila ne pružaju zaštitu od afričkih virusa koji pripadaju genotipovima filogrupe II, kao što je LBV. Kada se uzme u obzir mogućnost preliivanja infekcije na kopnene životnje i neefikasna pre i postekspoziciona profilaksa protiv LBV, jasno je kakav potencijalni rizik samo ovaj virus predstavlja za javno zdravlje, uzimajući u obzir globalnu mobilnost ljudi i životinja. Kao potvrda da bi afrički virusi mogli da predstavljaju ozbiljnu pretnju svim kontinentima je slučaj kada je 1999. godine importovani primerak slepog miša *Rousettus aegyptiacus* iz Afrike (kao kućni ljubimac) razvio besnilo u Francuskoj (66). Virus je identifikovan kao LBV i 120 ljudi je moralo da PEP zbog ekspozicije ovoj životinji (67).

Da bi se došlo do prave prevalencije varijanti virusa besnila u populaciji slepih miševa i boljeg razumevanja potencijalnog rizika za zdravlje ljudi, ciljane studije aktivnog nadzora je neophodno inicirati kao dodatak pasivnom nadzoru nad slepim miševima u što većem broju zemalja. Time bi se dobilo još više saznanja o patogenezi, prevalenciji, načinima širenja, i sl. a mere prevencije unapredile.



*Eptesicus serotinus*. Srbija 2007. god. Foto: Milan Paunović & Nenad Vranješ

## Taksonomija roda lyssavirus, potencijalni rezervoari i geografska distribucija

Vrsta	Skraćenica (ICTV)*	Genotip	Potencijalni vektor (i)/ rezervoari	Distribucija
Rabies virus	RABV	I	Karnivore (širok svijet); slepi miševi (Amerika)	Širok svijet (osim nekoliko ostrvskih zemalja)
Lagos Bat Virus	LBV	II	Frugivoroni slepi miševi (Megachiroptera)	Afrika
Mokola Virus	MOKV	III	?	Subsaharaska Afrika
Duvenhage Virus	DUVV	IV	Insektivorni slepi miševi	Južna Afrika
European Bat Lyssavirus-1	EBLV-1	V	Insektivorni slepi miševi (Eptesicus serotinus)	Evropa
European Bat Lyssavirus-2	EBLV-2	VI	Insektivorni slepi miševi (Myotis sp.)	Evropa
Australian Bat Lyssavirus	ABLV	VII	Frugivoroni/ Insektivorni slepi miševi (Megachiroptera/ Microchiroptera)	Australija
Aravan virus	ARAV	?	Insektivorni slepi miševi	Centralna Azija
Khujand virus	KHUV	?	Insektivorni slepi miševi	Centralna Azija
Irkut virus	IRKV	?	Insektivorni slepi miševi	Istočni Sibir
West Caucasian bat virus	WCBV	?	Insektivorni slepi miševi	Kavkaski region

\* ICTV = Internacionalni komitet za taksonomiju virusa



### Abstract

Elimination of the dog-mediated rabies (urban rabies) and great success in control of fox rabies (sylvatic rabies) in western European countries and other wildlife species born rabies in USA, bat rabies became the main problem in the developed western countries. In Europe we find only insectivorous bats as rabies vectors, among which circulate two rabies related viruses: European bat lyssavirus type 1 and type 2. Over 885 positive bat rabies cases were registered in the period from 1977 till 2009. The majority of positive cases (>90%) came from Holland, as well as Denmark, Germany, Poland and France, but bat rabies was also registered in Spain, Great Britain, Ukraine, Russia, Czechoslovakia, Switzerland, Hungary, Slovakia, Finland and Rumania. Concerning the unsystematic sampling of bats, there is a reason to believe that bat rabies is present all over Europe. Currently there are few human rabies cases caused by bats in Europe. But keeping in mind the huge epidemic potential, the presence of "silent infection" among bats with possibility to excrete the virus without any sign of disease and relatively few possibilities in controlling bat rabies, we need to be very cautious especially in case of appearance of new mutated variants of rabies virus among bats. Potential public health risks, for example from African rabies viruses really do exist, especially in the light of global human and animal mobility, possibility of spill-over on terrestrial mammals as well as the fact that currently available rabies vaccines do not confer protection against viruses of phylogroup II, like Lagos bat virus. In order to get the real prevalence data on bat rabies virus variants and hence a better understanding of the associated public health risks, an active surveillance is mandatory in addition to the passive surveillance of bat rabies in all countries of Europe. In such a way we could get more information about bat rabies and the prophylactic measures could be significantly improved.

### LITERATURA

- Calisher CH, Childs JE, Field HE, Holmes KV, Schountz T. Bats: important reservoir hosts of emerging viruses. *Clin Microbiol Rev.* 2006 Jul;19(3):531-45.
- Harris SL, Brookes SM, Jonnes G, Hutson AM, Racey PA, Aegerter J, et al. European bat lyssaviruses: Distribution, prevalence and implications for conservation. *Biological conservation.* 2006;131:193-210.
- Eurobats Agreement. 5th Session on the Meeting of Parties. Resolution 5.2. Bats and Rabies in Europe. *Rabies Bulletin Europe.* 2007;31(2):5-6.
- Wong S, Lau S, Woo P, Yuen KY. Bats as a continuing source of emerging infections in humans. *Rev Med Virol.* 2007 Mar-Apr;17(2):67-91.
- WHO Expert Consultation on rabies. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2005;931:1-88, back cover.
- Knobel DL, Cleaveland S, Coleman PG, Fevre EM, Meltzer MI, Miranda ME, et al. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. *Bull World Health Organ.* 2005 May;83(5):360-8.
- Tordo N, Benmansour A, Calisher CH, Dietzgen RG, Fang R-X, Jackson AO, et al. *Rhabdoviridae.* In: Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA, editors. *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses The Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* London: Elsevier Academic Press; 2005. p. 623-44.
- Kuzmin IV, Orciari LA, Arai YT, Smith JS, Hanlon CA, Kameoka Y, et al. Bat lyssaviruses (Aravan and Khujand) from Central Asia: phylogenetic relationships according to N, P and G gene sequences. *Virus Res.* 2003 Nov;97(2):65-79.
- Botvinkin AD, Poleschuk EM, Kuzmin IV, Borisova TI, Gazaryan SV, Yager P, et al. Novel lyssaviruses isolated from bats in Russia. *Emerg Infect Dis.* 2003 Dec;9(12):1623-5.
- Tordo N, Poch O, Ermine A, Keith G, Rougeon F. Completion of the rabies virus genome sequence determination: highly conserved domains among the L (polymerase) proteins of unsegmented negative-strand RNA viruses. *Virology.* 1988 Aug;165(2):565-76.
- Amengual B, Whitby JE, King A, Cobo JS, Bourhy H. Evolution of European bat lyssaviruses. *J Gen Virol.* 1997 Sep;78 ( Pt 9):2319-28.
- Badrane H, Bahloul C, Perrin P, Tordo N. Evidence of two Lyssavirus phylogroups with distinct pathogenicity and immunogenicity. *J Virol.* 2001 Apr;75(7):3268-76.
- Kuzmin IV, Mayer AE, Niezgodna M, Markotter W, Agwanda B, Breiman RF, et al. Shimoni bat virus, a new representative of the Lyssavirus genus. *Virus Res.* 2010 May;149(2):197-210.
- Johnson N, Selden D, Parsons G, Healy D, Brookes SM, McElhinney LM, et al. Isolation of a European bat lyssavirus type 2 from a Daubenton's bat in the United Kingdom. *Vet Rec.* 2003 March 29, 2003;152(13):383-7.
- Whitby JE, Heaton PR, Black EM, Wooldridge M, McElhinney LM, Johnstone P. First isolation of a rabies-related virus from a Daubenton's bat in the United Kingdom. *Vet Rec.* 2000 Sep 30;147(14):385-8.
- Bruijn Z. Behavioural observations in some rabid bats. *Rabies Bulletin Europe.* 2003;27(3):7-8.
- Ronsholt L, Sorensen KJ, Brusckhe CJ, Wellenberg GJ, van Oirschot JT, Johnstone P, et al. Clinically silent rabies infection in (zoo) bats. *Vet Rec.* 1998 May 9;142(19):519-20.
- Serra-Cobo J, Amengual B, Abellan C, Bourhy H. European bat lyssavirus infection in Spanish bat populations. *Emerg Infect Dis.* 2002 Apr;8(4):413-20.
- Echevarria JE, Avellon A, Juste J, Vera M, Ibanez C. Screening of active lyssavirus infection in wild bat populations by viral RNA detection on oropharyngeal swabs. *J Clin Microbiol.* 2001 Oct;39(10):3678-83.
- Sulkin SE, Allen R. Virus infections in bats. *Monogr Virol.* 1974;8(0):1-103.
- Aguilar-Setien A, Loza-Rubio E, Salas-Rojas M, Brisseau N, Cliquet F, Pastoret PP, et al. Salivary excretion of rabies virus by healthy vampire bats. *Epidemiol Infect.* 2005 Jun;133(3):517-22.
- Wellenberg GJ, Audry L, Ronsholt L, van der Poel WH, Brusckhe CJ, Bourhy H. Presence of European bat lyssavirus RNAs in apparently healthy *Rousettus aegyptiacus* bats. *Arch Virol.* 2002;147(2):349-61.
- Shankar V, Bowen RA, Davis AD, Rupprecht CE, O'Shea T J. Rabies in a captive colony of big brown bats (*Eptesicus fuscus*). *J Wildl Dis.* 2004 Jul;40(3):403-13.
- Vazquez-Moron S, Juste J, Ibanez C, Aznar C, Ruiz-Villamor E, Echevarria JE. Asymptomatic rhabdovirus infection in meridional serotine bats (*Eptesicus isabellinus*) from Spain. *Dev Biol (Basel).* 2008;131:311-6.
- Sims RA, Allen R, Sulkin SE. Studies on the pathogenesis of rabies in insectivorous bats. III. Influence of the gravid state. *J Infect Dis.* 1963 Jan-Feb;112:17-27.
- Constantine DG. Rabies transmission by nonbite route. *Public Health Rep.* 1962 Apr;77:287-9.
- Winkler WG, Fashinell TR, Leffingwell L, Howard P, Conomy P. Airborne rabies transmission in a laboratory worker. *JAMA.* 1973 December 3, 1973;226(10):1219-21.
- Gibbons RV. Cryptogenic rabies, bats, and the question of aerosol transmission. *Ann Emerg Med.* 2002 May;39(5):528-36.

29. Mohr W. [Rabies.]. *Med Klin (Munich)*. 1957 Jun 14;52(24):1057-60.
30. Jelesic Z, Nikolic M. Isolation of rabies virus from insectivorous bats in Yugoslavia. *Bull World Health Organ*. 1956;14(4):801-4.
31. Bourhy H, Kissi B, Lafon M, Sacramento D, Tordo N. Antigenic and molecular characterization of bat rabies virus in Europe. *J Clin Microbiol*. 1992 Sep;30(9):2419-26.
32. Schneider LG, Cox JH. Bat lyssaviruses in Europe. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1994;187:207-18.
33. WHO Collaborating Centre for Rabies Surveillance and Research 2010. Available from: <http://www.who-rabies-bulletin.org/Queries/Dynamic.aspx>.
34. Selimov MA, Smekhov AM, Antonova LA, Shablovskaya EA, King AA, Kulikova LG. New strains of rabies-related viruses isolated from bats in the Ukraine. *Acta Virol*. 1991 May;35(3):226-31.
35. Van der Poel WH, Van der Heide R, Verstraten ER, Takumi K, Lina PH, Kramps JA. European bat lyssaviruses, The Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2005 Dec;11(12):1854-9.
36. Jakava-Viljanen M, Lilley T, Kyheroinen EM, Huovilainen A. First encounter of European bat lyssavirus type 2 (EBLV-2) in a bat in Finland. *Epidemiol Infect*. 2010 Nov;138(11):1581-5.
37. Rabies in individual countries: Switzerland. *Rabies Bulletin Europe*. 2002;26(3):7.
38. Harris SL, Mansfield K, Marston DA, Johnson N, Pajamo K, O'Brien N, et al. Isolation of European bat lyssavirus type 2 from a Daubenton's bat (*Myotis daubentonii*) in Shropshire. *Vet Rec*. 2007 Sep 15;161(11):384-6.
39. Freuling C, Grossmann E, Conraths FJ, Schameitat A, Kliemt J, Auer E, et al. First isolation of EBLV-2 in Germany. *Vet Microbiol*. 2008 Sep 18;131(1-2):26-34.
40. Müller T, Cox J, Peter W, Schaefer R, Bodamer P, Wulle U, et al. Infection of a Stone Marten with European Bat Lyssa Virus (EBLV-2). *Rabies Bulletin Europe*. 2001;25(3):9-11.
41. Tjornehoj K, Fooks AR, Agerholm JS, Ronsholt L. Natural and experimental infection of sheep with European bat lyssavirus type-1 of Danish bat origin. *J Comp Pathol*. 2006 Feb-Apr;134(2-3):190-201.
42. Dacheux L, Larrous F, Mailles A, Boisseleau D, Delmas O, Biron C, et al. European bat Lyssavirus transmission among cats, Europe. *Emerg Infect Dis*. 2009 Feb;15(2):280-4.
43. Muller T, Cox J, Peter W, Schaefer R, Johnson N, McElhinney LM, et al. Spill-over of European bat lyssavirus type 1 into a stone marten (*Martes foina*) in Germany. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*. 2004 Mar;51(2):49-54.
44. Vos A, Muller T, Neubert L, Zurbriggen A, Botteron C, Pohle D, et al. Rabies in red foxes (*Vulpes vulpes*) experimentally infected with European bat lyssavirus type 1. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*. 2004 Sep;51(7):327-32.
45. Fooks AR, Brookes SM, Johnson N, McElhinney LM, Hutson AM. European bat lyssaviruses: an emerging zoonosis. *Epidemiology & Infection*. 2003;131(3):1029-39.
46. Anonymous. Bat rabies in the Union of Soviet Socialist Republics. *Rabies Bulletin Europe*. 1986;10:12-4.
47. Selimov MA, Tatarov AG, Botvinkin AD, Klueva EV, Kulikova LG, Khismatullina NA. Rabies-related Yuli virus; identification with a panel of monoclonal antibodies. *Acta Virol*. 1989 Dec;33(6):542-6.
48. Lumio J, Hillbom M, Roine R, Ketonen L, Haltia M, Valle M, et al. Human rabies of bat origin in Europe. *Lancet*. 1986 Feb 15;1(8477):378.
49. Roine RO, Hillbom M, Valle M, Haltia M, Ketonen L, Neuvonen E, et al. Fatal encephalitis caused by a bat-borne rabies-related virus. Clinical findings. *Brain*. 1988 Dec;111 ( Pt 6):1505-16.
50. Fooks AR, McElhinney LM, Pounder DJ, Finnegan CJ, Mansfield K, Johnson N, et al. Case report: isolation of a European bat lyssavirus type 2a from a fatal human case of rabies encephalitis. *J Med Virol*. 2003 Oct;71(2):281-9.
51. Botvinkin AD, Selnikova OP, Antonova LA, Moiseeva AB, Nesterenko EY. Human rabies case caused from a bat bite in Ukraine. *Rabies Bulletin Europe*. 2005;29(3):5-7.
52. Vranješ N, Paunović M, Milićević V, Stankov S, Karapandža B, Ungurović U, et al. Passive and active surveillance of lyssaviruses in bats in Serbia. 2nd International Berlin Bat Meeting: Bat Biology and Infectious Diseases. Berlin, Germany: Leibniz Institute for Zoo and Wildlife Research (IZW), Berlin, Germany; 2010. p. 94.
53. Davis AD, Rudd RJ, Bowen RA. Effects of aerosolized rabies virus exposure on bats and mice. *J Infect Dis*. 2007 Apr 15;195(8):1144-50.
54. Messenger SL, Smith JS, Rupprecht CE. Emerging epidemiology of bat-associated cryptic cases of rabies in humans in the United States. *Clin Infect Dis*. 2002 Sep 15;35(6):738-47.
55. Human rabies prevention--United States, 1999. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1999 Jan 8;48(RR-1):1-21.
56. Almeida MF, Martorelli LF, Aires CC, Sallum PC, Massad E. Indirect oral immunization of captive vampires, *Desmodus rotundus*. *Virus Res*. 2005 Jul;111(1):77-82.
57. Field H, Mackenzie J, Daszak P. Novel viral encephalitis associated with bats (Chiroptera)--host management strategies. *Arch Virol Suppl*. 2004(18):113-21.
58. van Thiel PP, van den Hoek JA, Eftimov F, Tepaske R, Zaaier HJ, Spanjaard L, et al. Fatal case of human rabies (Duvenhage virus) from a bat in Kenya: The Netherlands, December 2007. *Euro Surveill*. 2008 Jan 10;13(2).
59. Pravilnik o imunizaciji i načinu zaštite lekovima. Beograd: Službeni glasnik Republike Srbije; 2006. p. 119-20.
60. Fekadu M, Shaddock JH, Sanderlin DW, Smith JS. Efficacy of rabies vaccines against Duvenhage virus isolated from European house bats (*Eptesicus serotinus*), classic rabies and rabies-related viruses. *Vaccine*. 1988 Dec;6(6):533-9.
61. Brookes SM, Parsons G, Johnson N, McElhinney LM, Fooks AR. Rabies human diploid cell vaccine elicits cross-neutralising and cross-protecting immune responses against European and Australian bat lyssaviruses. *Vaccine*. 2005 Jul 14;23(32):4101-9.
62. Dietzschold B, Hooper DC. Human diploid cell culture rabies vaccine (HDCV) and purified chick embryo cell culture rabies vaccine (PCECV) both confer protective immunity against infection with the silver-haired bat rabies virus strain (SHBRV). *Vaccine*. 1998 Oct;16(17):1656-9.
63. Herzog M, Fritzell C, Lafage M, Montano Hirose JA, Scott-Algara D, Lafon M. T and B cell human responses to European bat lyssavirus after post-exposure rabies vaccination. *Clin Exp Immunol*. 1991 Aug;85(2):224-30.
64. Hanlon CA, Kuzmin IV, Blanton JD, Weldon WC, Manangan JS, Rupprecht CE. Efficacy of rabies biologics against new lyssaviruses from Eurasia. *Virus Res*. 2005 Jul;111(1):44-54.
65. Badrane H, Tordo N. Host switching in Lyssavirus history from the Chiroptera to the Carnivora orders. *J Virol*. 2001 Sep;75(17):8096-104.
66. Picard-Meyer E, Barrat J, Wasniewski M, Wandeler A, Nadin-Davis S, Lowings JP, et al. Epidemiology of rabid bats in France, 1989 to 2002. *Vet Rec*. 2004 Dec 11;155(24):774-7.
67. Rotivel Y, Goudal M, Simons de Fanti A. Human rabies prophylactics: the French experience. *Vaccine*. 2003 Jan 30;21(7-8):710-5.