

ОСПА КОРОВ: КРАТКИЙ ОБЗОР

М.С. Туысқанова* , М. Мамбеталиев , К.Д. Жугунисов 

«Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности» МЗ РК

Пгт Гвардейский, Казахстан

*m.serzhankyzy@biosafety.kz

Аннотация. Оспа коров – заболевание, которое характеризуется быстрым развитием и рядом характерных симптомов. Болезнь характеризуется значительным повышением температуры тела, вызывая общую слабость и потерю аппетита. Это в свою очередь сказывается на молочной продуктивности. На вымени коровы появляются папулы, которые со временем превращаются в гнойники и трещины. За счет дискомфорта и болезненных ощущений у коровы появляется широкая стойка. Геном CPXV имеет самый полный набор генов среди всех ортопоксвирусов. Эта уникальная особенность CPXV делает его идеальным для мутирования в различные штаммы вируса. Это вирус с двуцепочечной ДНК. У вируса есть оболочка, которая окружает вирион. Анализированы литературные исследования, предоставляющие полезную информацию о клинических проявлениях чувствительности к данному вирусу для различных видов животных и людей. Изучение жизненного цикла этого вируса также является важным аспектом, поскольку раскрытие его механизмов позволяет разработать эффективные стратегии борьбы и контроля. Приведены конкретные примеры клинических проявлений, связанных с чувствительностью к данному вирусу у разных видов животных и людей. Это позволяет более полно оценить его потенциальные последствия и влияние на общественное здоровье.

Ключевые слова: оспа коров; ДНК вирус; ортопоксвирусы; геном CPXV; натуральная оспа.

Введение

Оспа коров – заболевание, которое характеризуется быстрым развитием и рядом характерных симптомов. Одним из основных признаков является значительное повышение температуры тела животного. В некоторых случаях она может достигать 40-41 градуса по Цельсию, вызывая общую слабость и исчезновение аппетита у коровы. Болезнь также сказывается на молочной продуктивности животного. Надой у коровы заметно уменьшается, а она сама проявляет нежелание подпускать человека для доения. Это связано с болезненными изменениями вымени. Появляются папулы, которые со временем превращаются в гнойники и трещины. Такие изменения негативно сказываются на здоровье и комфорте животного. Еще одним заметным признаком коровьей оспы является принятие коровой «широкой стойки». Животное старается максимально расставить свои задние конечности. Это связано с дискомфортом и болезненными ощущениями, которые испытывает корова во время заболевания.

Вirus оспы коров (CPXV) относится к роду Orthopoxvirus семейства Poxvirus. CPXV долгое время считался однородным видом; однако недавние исследования показывают, что CPXV включает в себя большую и разнообразную группу вирусов [1,2].

CPXV распространена по всей Европе, кроме Ирландии [3], России и прилегающих районов Северной и Центральной Азии [4]. Несмотря на то, что эпидемиология и патобиология этой вирусной инфекции широко изучены, они различаются в зависимости от географических регионов и таксономических видов, почему есть различия до конца не выяснены. Грызуны считаются наиболее вероятным резервуаром CPXV [3, 4, 5, 6, 7], но в зависимости от географического региона виды, участвующие в цикле поддержания и передачи CPXV меняется [8]. Естественным резервуаром коровьей оспы являются грызуны. Кожные и системные поражения, вызванные CPXV и вирусом экстремелии (вирус оспы мышей), являются единственными двумя известными ортопоксвирусами, которые продуцируют характерные эозинофильные интрацитоплазматические включения А-типа (ATIs), поэтому присутствие АТІ в тканях других видов, кроме мышей, широко признано в качестве диагностического инструмента коровьей оспы и помогает отличить CPXV-инфекцию от других ортопоксвирусных инфекций [9].

Жизненный цикл

Вирионы CPXV обладают высокой прочностью, имеют форму кирпича, имеют размер около 200 нм в диаметре и 350 нм в длину. Геном составляет более 220 т.п.н. Это делает его самым большим геномом среди ортопоксвирусов. Его можно разделить на три различных участка. Это две концевые области, называемые R1 и R2, и основная центральная область, которая составляет примерно половину размера генома. Также, имеются инвертированные терминальные повторы, которые расположены в концевых участках генома и имеют размер около 10 т.п.н. Эти инвертированные терминальные повторы можно разделить еще на две отдельные области. Первый участок имеет длину около 7,5 т.п.н. и включает кодирующую область. Другой участок включает терминальную область, которая может повторяться до тридцати раз и состоит из 50 нуклеотидов [10]. Геном CPXV кодирует только 30-40 % продуктов, которые участвуют в патогенезе вируса [11].

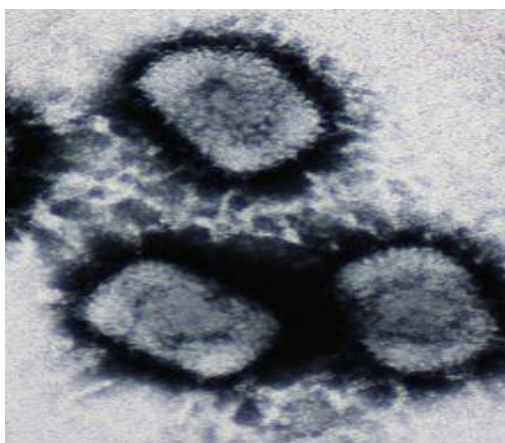


Рисунок – 1 – Электронная микрофотография трех частиц вируса коровьей оспы [58]

Геном CPXV имеет самый полный набор генов среди всех ортопоксвирусов. Эта уникальная особенность CPXV делает его идеальным для мутирования в различные штаммы

вируса [12]. Это вирус с двухцепочечной ДНК. У вируса есть оболочка, которая окружает вирион [13]. Геном вируса коровьей оспы позволяет ему кодировать свой собственный механизм транскрипции и механизм репликации ДНК. Репликация происходит в цитоплазме после того, как вирус оказывается в клетке и вирион не покрыт оболочкой. Затем вирион собирается и высвобождается из клетки-хозяина [14].

Геном устроен так, что на обоих концах содержатся гены, отвечающие за уклонение от защиты иммунной системы хозяина, которая активируется только во внеклеточной части. Эти рецепторы способны остановить секрецию цитокинов и хемокинов, блокируя цитокины и хемокины, находящиеся во внеклеточном пространстве. Именно этот процесс отвечает за прикрепление и проникновение вириона в клетку хозяина [15]. Из-за большого размера генома вирус с большей вероятностью способен противостоять защитным силам иммунной системы. Из всех поксвирусов CPXV обладает наибольшим количеством цитокиновых реакций, направленных на борьбу с иммунной системой. Он кодирует такие цитокиновые рецепторы, как TNF, белки CrmB, CrmC, CrmD и CrmE. Еще один набор рецепторов, которыми обладают CPXV, – это лимфотоксины, такие как IL-1 β , IFN- γ , IFN 1, β -хемокины и IL-18. Однако все рецепторы CPXV до сих пор не известны. CPXV также кодирует четыре фактора некроза опухоли (TNF) и лимфотоксин, которые являются самой большой группой гомологичных рецепторов для вируса. Эти рецепторы играют важнейшую роль в работе иммунной системы [16].

CPXV имеет два различных типа тел включения. Все поксвирусы имеют базофильные включения, также называемые телами включения типа В. Тела включения типа В содержат фабрику, где вирус производит элементы, необходимые для репликации и созревания вириона. CPXV имеет еще одно уникальное для некоторых ортопоксвирусов тело включения – ацидофильные тела включения, также называемые телами включения типа А (ATIs). ATIs кодируются геном *сrxv158*, из которого затем образуется белок АТІР, являющийся поздним белком. Однако важность этих АТІ в жизненном цикле до сих пор недостаточно хорошо известна, и для ее лучшего понимания продолжаются исследования. Известно, что репликация может продолжаться и без гена *сrxv158*, и что в цикле репликации нет разницы между полностью кодированным вирионом и вирионом, у которого удален ген *сwrx158*. Однако в ходе исследований, проведенных на мышах, повреждения, вызванные CPXV-BR Δ at1, заживали быстрее из-за меньшего количества потерянных тканей, чем повреждения, вызванные CPXV-BR, которые заживали дольше и потеряли больше тканей. Это говорит о том, что данный ген помогает поддержать идею о том, что АТІ частично участвуют в том, как хозяин реагирует на вирусную инфекцию [17].

Еще один способ, с помощью которого вирус может контролировать и заражать хозяина – это регулирование клеточных сигнальных путей. Известно, что во время инфекции CPXV использует MEK/ERK/1/2/Egr-1, JNK1/2 и PI3K/Akt пути. Некоторые из этих путей не являются уникальными только для CPXV, но то, как они функционируют в ответ на действия хозяина, является уникальным для этого вируса [18].

Одним из примечательных белков CPXV является белок p28. Он состоит из 242 аминокислот и содержит два домена: N-концевой K1A-N и C-концевой RING-домен. Один из этих доменов, N-концевой K1A-N-домен, позволяет ДНК связываться с ним. Домен K1A-N способствует тому, что белок p28 транслируется в начале цикла репликации в цитоплазме и находится в ней до конца жизненного цикла вируса. В настоящее время все еще проводятся

исследования, чтобы определить, может ли белок р28 быть рекомбинантом для важного фактора макрофагов, который необходим для репликации ДНК[19].

На сегодняшний день вирус оспы коров остается в числе малоизученных. Анализ литературы по данной инфекции показывает малочисленность или отсутствие каких-либо сведений, касающихся аспектов морфологии вируса, его морфогенеза, физико-химических свойств, очистки и концентрирования возбудителя, а также структурным белкам и структуре генома.

Чувствительность других видов животных к оспе коров

СРХV ассоциирован с болезнями домашних животных. Описаны случаи зажарения кошек в Германии [20, 21,22]. В ветеринарные клиники в разные годы поступили кошки с поражениями кожи, поражающими задние конечности и в основном состоящими из отеков, гиперемии и бляшкоподобных изменений. Кошки страдали хромотой, травмами, почечной недостаточностью или осложненной ампутацией хвоста. Несмотря на то, что поражения казались необычными для поксвирусной инфекции, микроскопическое исследование образцов биопсии или образцов, взятых во время вскрытия, выявило баллонную дегенерацию кератиноцитов с эозинофильными, цитоплазматическими включениями, указывающими на ортопоксвирусную инфекцию. Инфекцию вирусом коровьей оспы верифицировали с помощью иммуногистохимии и выделения вируса [20, 21,22].

У собак инфекции СРХV встречаются редко. Есть всего несколько сообщений о передаче вируса собакам. Описаны поражения возникшего на месте предполагаемого укуса крысы на морде, а также случай с очаговым узелком на морде. Поражения были полностью иссечены, и выздоровление прошло без осложнений. Предварительный диагноз инфекции СРХV устанавливали по характерным включениям тел при гистопатологическом исследовании. Диагноз был подтвержден методами электронной микроскопии и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Секвенирование продукта ПЦР привело к последовательности гена ортопоксвируса длиной 231 т.п.н., которая была идентична штамму СРХV [23,24].

Случай заражения СРХV у лошадей описан исследователями из Германии. На коже жеребенка, абортрованного в третьем триместре, были обнаружены многочисленные кожные папулы. При гистологическом исследовании в очаге поражения выявлены тела включения типа А, характерные для СРХV-инфекций. Это подозрение было подтверждено методом ПЦР в реальном времени, где были проанализированы различные органы [25].

СРХV также ассоциирована с болезнями у крупного рогатого скота [26] и в широком спектре не домашних видов животных [27]. Клинические проявления заболевания варьируются у разных видов и особей; У некоторых животных развивается кожная форма с поражениями, ограниченными кожей с различной степенью тяжести, в то время как другие поддаются тяжелой системной форме с молниеносной вирусемией, связанной с высокой заболеваемостью и летальным исходом [28, 29]. Несмотря на то, что многие случаи заражения СРХV у животных зоопарка заканчиваются летальным исходом, выздоровление возможно [26, 28, 30, 31, 32].

Описаны эпидемиологические данные и диагностические особенности 27 недавних случаев коровьей оспы, встречающихся в природе у зоопарков и диких животных по всей Великобритании, включая первые сообщения об оспе коров у двух снежных барсов (*Panthera uncia*), бенгальского тигра (*Panthera tigris tigris*), трех чилийских пуду (*Pudu puda*),

малайского тапира (*Tapirus indicus*) и евразийской выдры (*Lutra lutra*), а также первые сообщения об ортопоксвирусной инфекции у гиббона (*Hylobates lar*), южного тамандуа (*Tamandua tetradactyla*) и трубкозуба (*Orycteropus afer*) [33].

Из-за спорадического характера клинической инфекции CPXV опубликованные описания в основном представляют собой сообщения о случаях заболевания или кластеры вспышек. Данные исследования дают важную дополнительную информацию о редких случайных инфекциях CPXV.

Опасность для человека: клинические случаи

Вирус коровьей оспы считается вновь возникающим зоонозным патогеном и угрозой общественному здравоохранению в связи с ростом числа случаев заболевания людей и животных в Европе за последнее десятилетие, в том числе в Великобритании. с болезнями у людей [20, 34, 35].

Первый случай передачи инфекции от домашней кошки человеку был описан в 1985 году [36]. Несмотря на то, что инфекции коровьей оспы встречаются редко, они все еще наблюдаются и могут быть трудно диагностированы [37, 38]. Инкубационный период вируса составляет примерно 8–12 дней. Типичное течение инфекции коровьей оспы характеризуется болезненным пятнистым поражением, которое позже превращается в твердый черный струп с отеком и эритемой вокруг. Могут присутствовать местная лимфаденопатия и системные симптомы, такие как лихорадка и рвота. Коровья оспа – самопроизвольное заболевание, при котором поражения кожи заживают в течение нескольких недель или месяцев с образованием постоянных рубцов [7, 39]. Несмотря на свое название, большинство случаев коровьей оспы могут передаваться человеку от домашних кошек и от крыс. Коровы, кошки, животные в зоопарках и люди являются случайными хозяевами CPXV [7, 39]. Снижение уровня антител в организме человека в результате вакцинации против натуральной оспы и усиление мониторинга и диагностики заболеваний в зоопарках и диких животных привели к заметному росту распознавания ортопоксвирусных инфекций как у людей, так и у животных [40, 41, 42, 43].

За последние два десятилетия в ряде европейских стран произошли спорадические случаи заражения людей вирусом коровьей оспы. В большинстве случаев источником были домашние кошки [44, 45, 46, 47, 48], возможно контактировавшие с грызунами. Передача вируса коровьей оспы от крысы к человеку была описана в Нидерландах, источником была дикая крыса [49]. Аналогичные случаи заболевания людей, связанные с контактом с домашними крысами, были зарегистрированы во Франции. Описан случай заражения вирусом коровьей оспы, приведший к тяжелому острому воспалению и хондриту наружного уха, осложненному локальным некрозом и целлюлитом лица. Вторичные поражения наблюдались на пальце и животе. Исход был благоприятным после хирургического удаления некротической ткани [50]. В начале 2009 года были изучены еще четыре случая кожного заражения человека вирусом коровьей оспы на севере Франции в результате прямого контакта с инфицированными домашними крысами. Было обнаружено, что домашние крысы, происходящие из того же зоомагазина, заражены уникальным штаммом вируса. Затем инфекция передалась людям, которые покупали домашних крыс или контактировали с ними [51].

Описан случай в 2021 году коровьей оспы в редкой локализации верхнего века иммунокомпетентного мужчины, при котором вирус привел к некрозу верхнего века,

кератиту и лейкоматозному помутнению, а также неоваскуляризации роговицы. Пациентом было перенесено несколько операций, в том числе реконструктивная операция век, коррекция медиального кантуса, невротизация роговицы с трансплантацией надглазничного нерва [52].

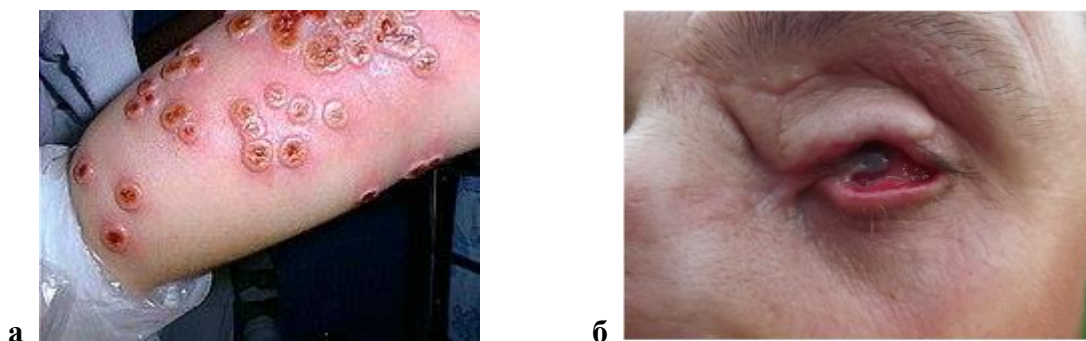


Рисунок – 2 – **а** - Высыпания коровьей оспы на предплечье больного на 7-й день от начала заболевания [59]. **б** – Клинический случай пациента с коровьей оспой в редкой локализации верхнего века, через два года после диагноза коровьей оспы [52].

Коровья оспа человека является относительно редкой зоонозной кожной инфекцией, распространенной в основном в европейских странах.

Следует рассматривать такой диагноз при наличии у пациента плохо заживающего поражения кожи, сопровождающегося болезненным черным струпом с окружающей эритемой и локальной лимфаденопатией. Глазные формы коровьей оспы могут приводить к тяжелым осложнениям, таким как кератит и расплавление роговицы при стойкой эрозии роговицы. ПЦР является основным методом диагностики инфекции CPXV. Пациентам, контактирующим с больными животными, следует рекомендовать надевать защитные перчатки и напоминать о надлежащей гигиене рук.

Сегодня вирус встречается в Европе. Случаи заболевания людей очень редки и чаще всего заражаются от домашних кошек. Инфекции у людей обычно остаются локализованными и самоизлечивающимися, но могут привести к летальному исходу у пациентов с ослабленным иммунитетом. Резервуарными хозяевами вируса являются лесные грызуны, в частности полевки [34]. Домашние кошки заражаются вирусом от этих грызунов. Симптомы у кошек включают поражения на морде, шее, передних конечностях и лапах и, реже, инфекции верхних дыхательных путей. Симптомы заражения вирусом коровьей оспы у людей локализуются, гнойничковые поражения, как правило, обнаруживаются на руках и ограничиваются местом внедрения. Инкубационный период составляет девять-десять дней. Вирус наиболее распространен в конце лета и осенью.

Связь с натуральной оспой

Вся информация о противооспенной вакцине тесно связана с натуральной оспой человека и вакцинами, используемыми для борьбы с ней.

Вирус оспы коров – это первый в мире вакцинный вирус. Слово «вакцинация» произошло от латинского слова «vassa» – корова, потому что коровьей оспой вакцинировали. В настоящее время слово «вакцинация» обозначает любую защитную процедуру для предотвращения заболевания вирусами. Вакцинация является одним из наиболее эффективных способов защиты от различных инфекций и вирусных заболеваний.

Этот процесс заключается во введении в организм человека или животного специальной вакцины, содержащей вирусные белки или ослабленные формы вируса. Вакцинация является одной из важнейших мер по контролю инфекций и позволяет предотвратить распространение возбудителя заболевания в больших группах людей или животных. Благодаря вакцинации многие из этих болезней стали контролируемыми или полностью исчезли, спасая миллионы жизней каждый год.

Считается, что вирус оспы коров использовался примерно до середины XIX века в качестве вакцинного вируса, а с середины XIX века он каким-то образом заменился на вирус осповакцины. Как это произошло точно, где и когда – неизвестно. Происхождение вируса осповакцины до сих пор остаётся загадкой, но именно этот вирус сыграл ключевую роль в искоренении оспы на земном шаре. В XVIII веке английский учёный Эдвард Дженнер, врач, обратил внимание на народное наблюдение о том, что доярки, переболевшие коровьей оспой, не заболевают потом натуральной оспой. В 1796 году он привил восьмилетнему мальчику материал пустул доярки, заразившейся коровьей оспой, а через 2 месяца привил ему натуральную оспу. Мальчик не заболел. Эта процедура была названа вакцинацией [53, 54, 55, 56]. Почти столетие вирус осповакцины передавался от одного человека к другому, из одной руки в другую путём перевивки на коже, и проблемой оставалась наработка большого количества вакцины, для того чтобы ограничить крупные вспышки оспы. Эта проблема была разрешена путём выращивания вакцинного вируса на коже телят. Так как этот вирус является антропонозным, возникла идея об искоренении оспы: если выявить все вспышки, вакцинировать людей в виде кольцевой вакцинации вокруг вспышек, тогда полностью будет предотвращена передача оспы от одного человека к другому, и она прекратит своё существование на земле. Развёртывание программы глобальной ликвидации оспы началось в 1967 году, через 10 лет после того, как был создан ВОЗ – специальный фонд, который обеспечил подготовку большого количества вакцинного материала, а также всемирную систему эпиднадзора для блокирования природных вспышек. Глобальная программа ликвидации оспы была завершена 26 октября 1977 года, когда был выявлен последний случай заражения оспой в естественных условиях в Сомали, то есть через 10 лет после начала ликвидации. Специальные поисковые программы продолжались во всём мире ещё два года для того, чтобы удостовериться в том, что передача инфекции прекращена. Всемирная ассамблея здравоохранения провозгласила резолюцию о достижении глобальной ликвидации оспы на Земле 8 мая 1980 года, и с этого времени ВОЗ порекомендовала прекратить тотальную вакцинацию против оспы, потому что прививки вызывали побочный эффект в ряде случаев: примерно в одном случае на миллион дети погибали [56].

В настоящее время вирус натуральной оспы сохранился только в двух научных центрах мира: это CDC в Атланте (США) и ГНЦВБ «Вектор» (Россия, Новосибирская область). Здесь ведутся работы по изучению геномов штаммов натуральной оспы, по созданию вакцинных препаратов, по тестированию новых противовирусных препаратов и т.д., так как постоянно возникает вопрос о возможности «оживления» вируса оспы из захоронений больных людей. Особенно это важно в случае захоронений, находящихся в зоне вечной мерзлоты, потому что в замороженном виде вирус может сохраняться многие годы. В одном из таких захоронений в 2004 году в Якутии из тела женщины были выявлены фрагменты ДНК вируса, похожего на вирус натуральной оспы, однако цельные вирионы обнаружены не были.

Кроме этой опасности существует опасность биотеррористических атак с использованием вируса оспы, находящегося в неподконтрольных ВОЗ хранилищах и лабораториях в мире. И ещё одна опасность также существует, связанная с присутствием на Земле вирусов, близкородственных к вирусу натуральной оспы, в частности, вируса оспы обезьян, в конце прошлого столетия вызвавшего обширную вспышку в Конго с летальностью, достигающей 16 % [57].

Вирус оспы обезьян, известный также как вариола мартышек, пока не представляет значительной угрозы для людей, ибо его передача от человека к человеку слабо вероятна. Тем не менее, важно отметить, что в отличие от своего собрата – вируса гуманной оспы – вариола мартышек способен найти свой пристанище в африканских грызунах, что может создать потенциальный резервуар источников инфекции.

В настоящее время существуют безопасные и эффективные вакцины, способные предотвратить распространение оспы в случае ее возможного возвращения. Более того, разработаны и применяются противовирусные препараты, способные оказать эффективное воздействие на вирус оспы обезьян.

Также стоит отметить, что во многих странах существуют резервные запасы вакцин, готовые быть мобилизованными для немедленной противостояния эпидемии оспы, в случае ее появления. Эти запасы вакцин играют важную роль в предупреждении массового распространения вируса и обеспечивают необходимую вакцинацию людей, лишенных иммунитета по причине прекращения практики обязательной вакцинации в прошлом.

В конечном итоге, благодаря развитию новых безопасных вакцин и противовирусных препаратов, а также организации резервных запасов вакцин, мир готов к возможному возвращению оспы и находится на подходе к обеспечению контроля над этой инфекционной болезнью. Однако необходимо продолжать оставаться бдительными и поддерживать уровень иммунизации на должной высоте, чтобы предотвратить эпидемии, которые могут возникнуть из-за потенциальных источников инфекции в природе.

Литература

1. Franke, A., Pfaff, F., Jenckel, M., Hoffmann, B., Höper, D., Antwerpen, M., Meyer, H., Beer, M., & Hoffmann, D. (2017). Classification of Cowpox Viruses into Several Distinct Clades and Identification of a Novel Lineage. *Viruses*, 9(6), 142. <https://doi.org/10.3390/v9060142>
2. Mauldin MR, Antwerpen M, Emerson GL, Li Y, Zoeller G, Carroll DS, Meyer H. Cowpox virus: What's in a Name? *Viruses*. 2017; 9(5):101. <https://doi.org/10.3390/v9050101>
3. Chantrey, J., Meyer, H., Baxby, D., Begon, M., Bown, K. J., Hazel, S. M., Jones, T., Montgomery, W. I., & Bennett, M. (1999). Cowpox: reservoir hosts and geographic range. *Epidemiology and infection*, 122(3), 455–460. <https://doi.org/10.1017/s0950268899002423>
4. Marennikova, S.S., Shelukhina, E.M., & Efremova, E.V. (1984). New outlook on the biology of cowpox virus. *Acta virologica*, 28 5, 437-44 .
5. Fischer, S., Franke, A., Imholt, C., Gethmann, J., Spierling, N. G., Jacob, J., Beer, M., Hoffmann, D., & Ulrich, R. G. (2020). Patchy Occurrence of Cowpox Virus in Voles from Germany. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)*, 20(6), 471–475. <https://doi.org/10.1089/vbz.2019.2530>

6. Weber, S., Jeske, K., Ulrich, R. G., Imholt, C., Jacob, J., Beer, M., & Hoffmann, D. (2020). In Vivo Characterization of a Bank Vole-Derived Cowpox Virus Isolate in Natural Hosts and the Rat Model. *Viruses*, 12(2), 237. <https://doi.org/10.3390/v12020237>
7. Kotton C. N. Zoonoses from cats //UpToDate, Waltham, MA.(Accessed on January 7, 2017). Copyright. – 2017.
8. Pastoret, P. P., Bennett, M., Brochier, B., & Akakpo, A. J. (2000). Animals, public health and the example of cowpox. *OIE Revue Scientifique et Technique*, 12(1), 23–32. <https://doi.org/10.20506/rst.19.1.1213>
9. Hoffmann, D., Franke, A., Jenckel, M., Tamošiūnaitė, A., Schluckebier, J., Granzow, H., Hoffmann, B., Fischer, S., Ulrich, R. G., Höper, D., Goller, K., Osterrieder, N., & Beer, M. (2015). Out of the Reservoir: Phenotypic and Genotypic Characterization of a Novel Cowpox Virus Isolated from a Common Vole. *Journal of virology*, 89(21), 10959–10969. <https://doi.org/10.1128/JVI.01195-15>
10. Pickup, D. J., Ink, B. S., Hu, W., Ray, C. A., & Joklik, W. K. (1986). Hemorrhage in lesions caused by cowpox virus is induced by a viral protein that is related to plasma protein inhibitors of serine proteases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 83(20), 7698–7702. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.20.7698>
11. Carroll, D. S., Emerson, G. L., Li, Y., Sammons, S., Olson, V., Frace, M., Nakazawa, Y., Czerny, C. P., Tryland, M., Kolodziejek, J., Nowotny, N., Olsen-Rasmussen, M., Khristova, M., Govil, D., Karem, K., Damon, I. K., & Meyer, H. (2011). Chasing Jenner's vaccine: revisiting cowpox virus classification. *PloS one*, 6(8), e23086. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023086>
12. Xu, Z., Zikos, D., Osterrieder, N., & Tischer, B. K. (2014). Generation of a complete single-gene knockout bacterial artificial chromosome library of cowpox virus and identification of its essential genes. *Journal of virology*, 88(1), 490–502. <https://doi.org/10.1128/JVI.02385-13>
13. Payne L. G. (1986). The existence of an envelope on extracellular cowpox virus and its antigenic relationship to the vaccinia envelope. *Archives of virology*, 90(1-2), 125–133. <https://doi.org/10.1007/BF01314150>
14. Alzhanova, D., & Früh, K. (2010). Modulation of the host immune response by cowpox virus. *Microbes and infection*, 12(12-13), 900–909. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2010.07.007>
15. Soares, J. A., Leite, F. G., Andrade, L. G., Torres, A. A., De Sousa, L. P., Barcelos, L. S., Teixeira, M. M., Ferreira, P. C., Kroon, E. G., Souto-Padrón, T., & Bonjardim, C. A. (2009). Activation of the PI3K/Akt pathway early during vaccinia and cowpox virus infections is required for both host survival and viral replication. *Journal of virology*, 83(13), 6883–6899. <https://doi.org/10.1128/JVI.00245-09>
16. Panus, J.F., Smith, C., Ray, C.A., Smith, T.D., Patel, D.D., & Pickup, D.J. (2002). Cowpox virus encodes a fifth member of the tumor necrosis factor receptor family: A soluble, secreted CD30 homologue. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 8348 - 8353.
17. Leite, J.A., Fonseca, F.G., Souza Trindade, G., Abrahão, J.S., Arantes, R.M., Almeida-Leite, C.M., dos Santos, J.R., Guedes, M.I., Ribeiro, B.M., Bonjardim, C.A., Ferreira, P.C., & Kroon, E.G. (2011). A-type inclusion bodies: a factor influencing cowpox virus lesion pathogenesis. *Archives of Virology*, 156, 617-628.
18. Salgado, A. P., Soares-Martins, J. A., Andrade, L. G., Albarnaz, J. D., Ferreira, P. C., Kroon, E. G., & Bonjardim, C. A. (2013). Study of vaccinia and cowpox viruses' replication in

- Rac1-N17 dominant-negative cells. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 108(5), 554–562. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762013000500004>
19. Bourquain, D., Schrick, L., Tischer, B. K., Osterrieder, K., Schaade, L., & Nitsche, A. (2021). Replication of cowpox virus in macrophages is dependent on the host range factor p28/N1R. *Virology journal*, 18(1), 173. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01640-x>
20. Herder, V., Wohlsein, P., Grunwald, D., Janssen, H., Meyer, H., Kaysser, P., Baumgärtner, W., & Beineke, A. (2011). Poxvirus infection in a cat with presumptive human transmission. *Veterinary dermatology*, 22(2), 220–224. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2010.00947.x>
21. Schaudien, D., Meyer, H., Grunwald, D., Janssen, H.P., & Wohlsein, P. (2007). Concurrent infection of a cat with cowpox virus and feline parvovirus. *Journal of comparative pathology*, 137 2-3, 151-4 .
22. Jungwirth, N., Puff, C., Köster, K., Mischke, R., Meyer, H., Stark, A., Thoma, B., Zöller, G., Seehusen, F., Hewicker-Trautwein, M., Beineke, A., Baumgärtner, W., & Wohlsein, P. (2018). Atypical Cowpox Virus Infection in a Series of Cats. *Journal of comparative pathology*, 158, 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2017.12.003>
23. Smith, K. C., Bennett, M., & Garrett, D. C. (1999). Skin lesions caused by orthopoxvirus infection in a dog. *The Journal of small animal practice*, 40(10), 495–497. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1999.tb03003.x>
24. von Bomhard, W., Mauldin, E. A., Breuer, W., Pfleghaar, S., & Nitsche, A. (2011). Localized cowpox infection in a 5-month-old Rottweiler. *Veterinary dermatology*, 22(1), 111–114. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2010.00923.x>
25. Franke, A., Kershaw, O., Jenckel, M., König, L., Beer, M., Hoffmann, B., & Hoffmann, D. (2016). Fatal Cowpox Virus Infection in an Aborted Foal. *Vector borne and zoonotic diseases*, 16 6, 431-3 .
26. Baxby D. (1977). Is cowpox misnamed? A review of 10 human cases. *British medical journal*, 1(6073), 1379–1381. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.6073.1379>
27. Kurth A., Nitsche A. (2011). Cowpox in zoo animals. *Fowler’s Zoo and Wild Animal Medicine Current Therapy*. T. (7), 32-37.
28. Marennikova, S. S., Maltseva, N. N., Korneeva, V. I., & Garanina, N. (1977). Outbreak of pox disease among carnivora (felidae) and edentata. *The Journal of infectious diseases*, 135(3), 358–366. <https://doi.org/10.1093/infdis/135.3.358>
29. Bennett, M., Gaskell, R. M., Gaskell, C. J., Baxby, D., & Kelly, D. F. (1989). Studies on poxvirus infection in cats. *Archives of virology*, 104(1-2), 19–33. <https://doi.org/10.1007/BF01313805>
30. Baxby, D., Ashton, D. G., Jones, D. M., & Thomsett, L. R. (1982). An outbreak of cowpox in captive cheetahs: virological and epidemiological studies. *The Journal of hygiene*, 89(3), 365–372. <https://doi.org/10.1017/s0022172400070935>
31. Stagegaard, J., Kurth, A., Stern, D., Dabrowski, P. W., Pocknell, A., Nitsche, A., & Schrick, L. (2017). Seasonal recurrence of cowpox virus outbreaks in captive cheetahs (*Acinonyx jubatus*). *PloS one*, 12(11), e0187089. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187089>
32. Ashpole, I. P., Chantrey, J., Lopez, J., Drake, G., & Steinmetz, H. W. (2020). SUCCESSFUL TREATMENT OF CLINICAL ORTHOPOXVIRUS INFECTION IN A GIANT ANTEATER (*MYRMECOPHAGA TRIDACTYLA*). *Journal of zoo and wildlife medicine* :

- official publication of the American Association of Zoo Veterinarians, 51(1), 217–221. <https://doi.org/10.1638/2019-0040>
33. Costa, T., Stidworthy, M. F., Ehmann, R., Denk, D., Ashpole, I., Drake, G., Maciucă, I., Zoeller, G., Meyer, H., & Chantrey, J. (2023). Cowpox in zoo and wild animals in the United Kingdom. *Journal of comparative pathology*, 204, 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2023.05.002>
34. Kurth, A., Wibbelt, G., Gerber, H. P., Petschaelis, A., Pauli, G., & Nitsche, A. (2008). Rat-to-elephant-to-human transmission of cowpox virus. *Emerging infectious diseases*, 14(4), 670–671. <https://doi.org/10.3201/eid1404.070817>
35. Kurth, A., Straube, M., Kuczka, A., Dunsche, A. J., Meyer, H., & Nitsche, A. (2009). Cowpox virus outbreak in banded mongooses (*Mungos mungo*) and jaguarundis (*Herpailurus yagouaroundi*) with a time-delayed infection to humans. *PloS one*, 4(9), e6883. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006883>
36. Willemse, A., & Egberink, H. F. (1985). Transmission of cowpox virus infection from domestic cat to man. *Lancet* (London, England), 1(8444), 1515. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)92299-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92299-8)
37. Żaba, R., Jałowska, M., Kowalczyk, M. J., Bowszyc-Dmochowska, M., Adamski, Z., & Szkaradkiewicz, A. (2017). Cowpox virus infection in a child after contact with a domestic cat: a case report. *The new microbiologica*, 40(2), 148–150.
38. Talarek, E., & Marczyńska, M. (2018). Cowpox Virus Infection. *The New England journal of medicine*, 378(2), 181. <https://doi.org/10.1056/NEJMicm1702548>
39. Ninove, L., Domart, Y., Vervel, C., Voinot, C., Salez, N., Raoult, D., Meyer, H., Capek, I., Zandotti, C., & Charrel, R. N. (2009). Cowpox virus transmission from pet rats to humans, France. *Emerging infectious diseases*, 15(5), 781–784. <https://doi.org/10.3201/eid1505.090235>
40. Damon I. K. Poxviruses (2011) // *Manual of Clinical Microbiology*. 1647-1658.
41. Vorou, R. M., Papavassiliou, V. G., & Pierroutsakos, I. N. (2008). Cowpox virus infection: an emerging health threat. *Current opinion in infectious diseases*, 21(2), 153–156. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3282f44c74>
42. Fassbender, P., Zange, S., Ibrahim, S., Zoeller, G., Herbstreit, F., & Meyer, H. (2016). Generalized Cowpox Virus Infection in a Patient with HIV, Germany, 2012. *Emerging infectious diseases*, 22(3), 553–555. <https://doi.org/10.3201/eid2203.151158>
43. England P. H. List of zoonotic diseases. – 2019.
44. Baxby, D., Bennett, M., & Getty, B. (1994). Human cowpox 1969-93: a review based on 54 cases. *The British journal of dermatology*, 131(5), 598–607. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1994.tb04969.x>
45. Begon, M., Hazel, S.M., Baxby, D., Bown, K.J., Cavanagh, R.D., Chantrey, J., Jones, T.R., & Bennett, M. (1999). Transmission dynamics of a zoonotic pathogen within and between wildlife host species. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 266, 1939 - 1945.
46. Vorou, R. M., Papavassiliou, V. G., & Pierroutsakos, I. N. (2008). Cowpox virus infection: an emerging health threat. *Current opinion in infectious diseases*, 21(2), 153–156. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3282f44c74>
47. Strenger V, Müller M, Richter S, Revilla-Fernandez S, Nitsche A, Klee SR, et al. A 17-year-old girl with a black eschar. Cowpox virus infection. *Clin Infect Dis*. 2009;48:91–2, 133–4.

48. Pahlitzsch, R., Hammarin, A. L., & Widell, A. (2006). A case of facial cellulitis and necrotizing lymphadenitis due to cowpox virus infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 43(6), 737–742. <https://doi.org/10.1086/506937>
49. Wolfs, T. F., Wagenaar, J. A., Niesters, H. G., & Osterhaus, A. D. (2002). Rat-to-human transmission of Cowpox infection. *Emerging infectious diseases*, 8(12), 1495–1496. <https://doi.org/10.3201/eid0812.020089>
50. European Centre for Disease Prevention and Control. Cowpox in Germany and France related to rodent pets. 2009. Feb 11 [cited 2009 Mar 18]. Available from http://ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health_topics/RA_Cowpox_updated.pdf
51. Ninove, L., Domart, Y., Vervel, C., Voinot, C., Salez, N., Raoult, D., Meyer, H., Capek, I., Zandotti, C., & Charrel, R. N. (2009). Cowpox virus transmission from pet rats to humans, France. *Emerging infectious diseases*, 15(5), 781–784. <https://doi.org/10.3201/eid1505.090235>
52. Krankowska, D. C., Woźniak, P. A., Cybula, A., Izdebska, J., Suchacz, M., Samelska, K., Wiercińska-Drapało, A., & Szaflik, J. P. (2021). Cowpox: How dangerous could it be for humans? Case report. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 104, 239–241. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.061>
53. Vanessa Ngan, "Viral and Skin Infections", 2009
54. Thomas Cooper Library, University of South Carolina: "Edward Jenner and the Discovery of Vaccination", exhibition, 1996
55. Cowpox and paravaccinia. (1967). *British medical journal*, 4(5575), 308–309.
56. Abbas A.K. (2003). *Cellular and Molecular Immunology* (Fifth ed.). Philadelphia: Saunders. ISBN 978-0-7216-0008-6.
57. Introduction to Virology / <https://www.coursera.org/learn/nsu-virology>
58. Electron micrograph of three Cowpox virus particles https://en.wikipedia.org/wiki/Cowpox#/media/File:Cowpox_virus.jpg
59. Pelkonen, P. M., Tarvainen, K., Hynninen, A., Kallio, E. R., Henttonen, K., Palva, A., Vaheri, A., & Vapalahti, O. (2003). Cowpox with severe generalized eruption, Finland. *Emerging infectious diseases*, 9(11), 1458–1461. <https://doi.org/10.3201/eid0911.020814>

СИЫР ШЕШЕГІ: ҚЫСҚАША ШОЛУ

М.С.Туысқанова* , М.Мәмбеталиев , Қ.Д. Жүгінісов 

ҚР ДСМ «Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ғылыми зерттеу институты»,

Гвардейский ктк, Қазақстан

*m.serzhankyzy@biosafety.kz

Аннотация. Сиыр шешегі – тез дамуымен және бірқатар өзіне тән белгілермен сипатталатын ауру. Ауру дене температурасының айтарлықтай жоғарылауымен сипатталады, жалпы әлсіздік пен тәбет жоғалтуды туындатады. Бұл өз кезегінде сүт өнімділігіне әсер етеді. Сиырдың желінінде папула пайда болады, олар уақыт өте келе

абсцесс пен жараларға айналады. Қолайсыздық пен ауырсынудың нәтижесінде сиыр артқы аяқтарын алшақтап ұстап тұрады. CPXV геномында кез келген ортопоксвирустың ең толық гендік жиынтығы бар. Бұл CPXV бірегей ерекшелігі оны вирустың әртүрлі штамдарына мутацияға ұшырауға өте ыңғайлы етеді. Бұл екі тізбекті ДНҚ вирусы. Вирустың вирионды қоршап тұрған қабықшасы бар. Бұл қысқа шолу мақаласында әртүрлі жануарлар түрлері мен адамдар үшін осы вирусқа сезімталдықтың клиникалық көріністері туралы пайдалы ақпарат беретін ғылыми дереккөздердегі зерттеулер талданады. Бұл вирустың өмірлік циклін зерттеу де маңызды аспект болып табылады, өйткені оның механизмдерін ашу тиімді бақылау және қадағылау стратегияларын жасауға мүмкіндік береді. Әртүрлі жануарлар түрлері мен адамдарда осы вирусқа сезімталдықпен байланысты клиникалық көріністердің нақты мысалдары келтірілген. Бұл оның ықтимал салдары мен қоғамдық денсаулыққа әсерін толық бағалауға мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: сиыр шешегі; ДНҚ вирусы; ортопоксвирустар; CPXV геномы; шешек.

COWPOX: A BRIEF OVERVIEW

M.S. Tuyskanova*^{ORCID}, M. Mambetaliev^{ORCID}, K.D. Zhugunissov^{ORCID}

«Research Institute for Biological Safety Problems» of the Ministry of Health of the RK,
Gvardeysky, Kazakhstan

*m.serzhankyzy@biosafety.kz

Annotation. Cowpox is a disease characterized by rapid development and a number of characteristic symptoms. The disease is characterized by a significant increase in body temperature, causing general weakness and loss of appetite. This in turn affects milk production. Papules appear on the cow's udder, which over time turn into abscesses and cracks. Due to discomfort and pain, the cow develops a wide stance. The CPXV genome has the most complete gene set of any orthopoxvirus. This unique feature of CPXV makes it ideal for mutating into different strains of the virus. This is a double-stranded DNA virus. The virus has an envelope that surrounds the virion. Literature studies that provide useful information on the clinical manifestations of sensitivity to this virus for various animal species and humans are analyzed. Studying the life cycle of this virus is also an important aspect, since uncovering its mechanisms allows for the development of effective control and control strategies. Specific examples of clinical manifestations associated with sensitivity to this virus in different animal species and humans are given. This allows for a more complete assessment of its potential consequences and impact on public health.

Keywords: cowpox; DNA virus; orthopoxviruses; CPXV genome; smallpox.