

ОРТОПОКСВИРУСЫ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПРОФИЛАКТИКА (ОБЗОР)

М. Мамбеталиев 

ТОО "Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности",
пгт Гвардейский, Казахстан
m.mambetalyev@biosafety.kz

Аннотация. В данной обзорной статье представлены информации о эпидемиологии ортопоксвирусных инфекций в мире, их возбудителях согласно классификации Международного комитета по таксономии вирусов рода *Orthopoxvirus*, штаммах, используемых при разработке и выпуске вакцин, поколениях разработанных вакцин, а также о состоянии дел по ортопоксвирусной инфекции в Республике Казахстан.

Ключевые слова: оспа; вирус; вакцина; аттенуация; оспопрививание.

Поксвирусы из рода *Orthopoxvirus* включает в себя множество возбудителей, которые поражают как позвоночных, включая людей, так и беспозвоночных представителей царства животных. Ортопоксвирусы представляют собой большие ДНК-содержащие вирусы, геном которых представлен двуцепочечной ДНК размером от 140 до 280 тысяч пар нуклеотидов (т.п.н.), которые реплицируются исключительно в цитоплазме инфицированных клеток [1].

Согласно данным Международного комитета по таксономии вирусов (2019) род *Orthopoxvirus* семейства *Poxviridae* включает в себя 12 видов:

- непатогенные для человека вирусы – *Abatino macacарox virus*, *Akhmeta virus*, *Ectromelia virus* (вирус эктромелии), *Raccoonpox virus* (вирус оспы енота), *Camelpox virus* (вирус оспы верблюдов), *Taterapox virus*, *Volepox virus*, *Skunkpox virus* (вирус оспы скунса);
- вирусы, вызывающие зоонозные инфекции – *Cowpox virus* (вирус оспы коров (далее – ВОК), *Monkeypox virus* (вирус оспы обезьян (далее – ВОО), *Vaccinia virus* (вирус осповакцины (далее – ВОВ));
- вирусы, вызывающие антропонозные инфекции – *Variola virus* (вирус натуральной оспы (далее – ВНО).

Род ортопоксвирусов постоянно пополняется. В 2010, 2015 и 2017 гг. в Грузии (Ахметском и Ванском районах), США (на Аляске) и Италии выявлено новые представители рода ортопоксвируса: *Akhmeta virus*, *Alaskapox virus*, вирус оспы кошек соответственно [2-5]. Не исключается появление мутированных ортопоксвирусов животных, сходных с вирусом натуральной оспы [6].

Среди всех представителей рода одним из наиболее изученных остается ВНО, который является строго антропонозной инфекцией и не одно столетие вызывал опустошительные эпидемии, уносившие жизни миллионов людей [7].

Диапазон хозяев вируса натуральной оспы ограничен человеком, для которого вирус особенно вирулентен, вирус коровьей оспы может инфицировать самых разнообразных млекопитающих, включая (и не только) людей, крыс, хищников, коров и даже слонов, это очень широкий диапазон возможных хозяев. Как правило, он не так вирулентен, как вирус натуральной оспы, и вызывает очень легкое заболевание у человека. Узость диапазона хозяев

вируса натуральной оспы обусловлена отсутствием генов, необходимых поксвирусам для инфицирования большого диапазона хозяев. Вследствие этой ограниченности у вируса натуральной оспы нет естественного природного резервуара. Вирусы, против которых велись самые успешные кампании, были строго человеческими вирусами. Было бы невозможно искоренить натуральную оспу, если бы у нее был резервуар в дикой природе [8].

Отмена вакцинации привело к опасной ситуации, так как большая часть населения земного шара стала восприимчивой к ортопоксвирусным инфекциям в результате утраты коллективного иммунитета. Отсутствие настороженности у медицинских работников по отношению к данной группе инфекционных агентов, отмена оспопрививания и связанное с ним снижение уровня коллективного иммунитета являются факторами, осложняющими прогноз развития возможных вспышек заболеваний, вызванных патогенными для человека ортопоксвирусами [9].

В этой связи человечество остается уязвимым перед другими близкородственными к вирусу натуральной оспы ортопоксвирусными инфекциями [7].

Поэтому в последние годы на разных континентах стали возникать вспышки ортопоксвирусных инфекций человека, которые имеют опасность перерасти в будущем в распространенные эпидемии [10].

За последние 15–20 лет заметно возросла активизация очагов оспы обезьян в Центральной Африке [11, 12], оспы коров в Европе [13], оспы буйволов в Юго-Восточной Азии [14–16], оспы верблюдов в Юго-Западной и Центральной Азии [17, 18] и вакциноподобных вирусов в Южной Америке [19]. Хочется отметить, что в 2011 г. в Индии вирус оспы верблюдов преодолел межвидовой барьер и вызвал у трех человек клиническую оспоподобную форму заболевания [20–22]. Аналогично в Северном Судане наблюдались клинические проявления заболевания у людей в период с сентября по декабрь 2014 г. [23]. Данный факт очень насторожил ведущих специалистов мира [24–26]. Это связано с тем, что геном вируса оспы верблюдов на 99,0 % гомологичен геному вируса натуральной оспы [27–29]. Фактически совсем немного нуклеотидов отделяет безопасный вирус от эпидемической катастрофы. Специалисты выявили множественные мутации в отдельных генах, в том числе в гене С18L, отвечающем за видовой ген хозяина [27]. Отдельно отмечается выявление трех новых представителей ортопоксвирусов в Северной Америке (оспы полевок, оспы североамериканских енотов и оспы североамериканских скунсов) и двух новых представителей Африки (болезни Уасингишу (по названию кенийской провинции), поражающий лошадей и африканских гололапых песчанок (татер)) [30].

Геном ВНО полностью расшифрован, поэтому есть вероятность искусственного «воскрешения» натуральной оспы. Она уже давно считается одним из главных кандидатов на роль биологического оружия. Биологическое оружие может быть применено в военных или террористических целях. Поэтому коллекции ВНО сохранили для исследований на случай чрезвычайной ситуации. Некоторые поксвирусы, инфицирующие широкий спектр хозяев, обладают более богатым набором генов, чем вирулентный вирус натуральной оспы, что порождает рассуждения о том, что мутации, потери генов или рекомбинация могут воссоздать новый вирулентный зоонозный поксвирус. Возвратный зооноз обезьяньей оспы является тревожным сигналом. Природными хозяевами вируса служат африканские грызуны, и после прекращения вакцинации в Республике Конго заболеваемость людей обезьяньей оспой возросла в тридцать раз (Rimoïn et al., 2010) [31].

К традиционным методам экспресс-диагностики ортопоксвирусов относятся электронная микроскопия содержимого кожных поражений и мазков глотки; обнаружение ортопоксвирусного антигена в обработанных пробах с помощью соответствующей тест-системы иммуноферментного анализа; выявление антител к ортопоксвирусам в сыворотке крови в соответствующей тест-системе иммуноферментного анализа. [32]. Перечисленными методами диагностики можно обнаружить только родовое принадлежность оспенных вирусов.

Привлекательным способом решения проблемы видовой идентификации ортопоксвирусов является использование мультиплексной ПЦР (МПЦР) являясь современным экспресс методом диагностики вирусных инфекций. МПЦР может позволить не только детектировать, но и дифференцировать исследуемые вирусы. Данный подход также является экономически оправданным по сравнению с другими разработанными методиками на основе ПЦР [33].

Разработка и производство эффективных иммунобиологических противовирусных лекарственных препаратов, в том числе против вируса натуральной оспы и оспы животных, патогенных для человека, является актуальной задачей и играет важную роль в эпидемиологическом надзоре за опасными инфекционными заболеваниями [34].

Вирус осповакцины сыграл ключевую роль в глобальной ликвидации натуральной оспы. Однако при массовой иммунизации вакцинами на основе разных штаммов вируса осповакцины выявлялись случаи тяжелых побочных реакций, иногда завершающиеся летальным исходом, особенно у людей с ослабленной иммунной системой. Поэтому после объявления в 1980 году о ликвидации оспы Всемирная организация здравоохранения рекомендовала прекратить противооспенную вакцинацию. За прошедшие более 40 лет человеческая популяция практически утратила иммунитет не только к натуральной оспе, но и к зоонозным ортопоксвирусным инфекциям, таким как оспа обезьян, оспа коров, оспа буйволов, оспа верблюдов [10].

Противооспенную вакцинацию с помощью живого вируса осповакцины применяли во всем мире без единой общепринятой международной стандартизации вакцинных препаратов более 160 лет до начала глобальной программы по ликвидации оспы в 1958 г., когда были определены четкие критерии. За это время в мире использовали разнообразные штаммы ВОВ, различающиеся по пассажной истории, биологическим свойствам и тяжести побочных реакций.

Живая противооспенная вакцина первого поколения представляла собой препарат ВОВ, полученный размножением вируса на коже телят или других животных. В настоящее время в Российской Федерации противооспенная вакцина первого поколения, на основе штамма Л-ИВП, выпускается ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России [35].

В США от вакцины первого поколения, Dryvax, отказались более 10 лет назад. Используемая методика получения вакцинных препаратов не позволяет получать препарат ВОВ, надежно свободный от других инфекционных агентов, что может вносить свой вклад в наблюдаемые побочные эффекты противооспенной вакцины первого поколения.

Вакцины второго поколения с целью стандартизации методики получения и контроля возможной бактериальной и вирусной контаминации нарабатывают на линиях клеток млекопитающих и/или развивающихся куриных эмбрионах (РКЭ). В настоящее время в Российской Федерации противооспенная вакцина второго поколения «ТЭОВак», нарабатываемая на РКЭ, выпускается ФГБУ «48 ЦНИИ МО РФ».

В США с 2007 года производство противооспенной вакцины второго поколения АСАМ2000 осуществляется в биореакторах с бессывороточной средой на клеточной линии Vero на микроносителях. Для национального запаса США наработано 209 млн. доз этой вакцины. Следует отметить, что, несмотря на сниженную нейровирулентность вакцины АСАМ2000, среди вакцинируемых наблюдали высокие проценты побочных эффектов аналогичные использованию вакцины первого поколения Druvax, включая развитие миокардита. Наблюдаемые побочные эффекты противооспенной вакцины второго поколения могут объясняться тем, что природные варианты ВОВ кодируют весь спектр факторов вирулентности, позволяющих вирусу снижать развитие иммунного ответа организма-хозяина, что приводит к повышенной вирусной нагрузке и возможности инфицировать органы, расположенные удаленно от места вакцинации, включая сердце и головной мозг.

Аттенуированные противооспенные вакцины третьего поколения создают в процессе множественных пассажей определенного штамма ВОВ в культуре клеток гетерологичного хозяина. Например, самая изученная противооспенная вакцина третьего поколения MVA получена в результате большого числа пассажей (572 пассажей) штамма Ankara ВОВ на культуре куриных фибробластов. В геноме штамма MVA возникли множественные мутации и протяженные делеции относительно ДНК исходного штамма ВОВ. MVA утратил способность формировать инфекционное потомство на большинстве культур клеток млекопитающих, включая клетки человека. В этих культурах клеток наблюдается экспрессия многих генов MVA, но образуются только незрелые вирионы. MVA сохранил свои иммуногенные свойства как противооспенная вакцина, но для достижения достаточного иммунного ответа необходимо вводить вирус в более высоких дозах по сравнению с классической вакциной и многократно [36].

К настоящему времени вакцина на основе штамма MVA (Imvanex/Imvamune) прошла многочисленные клинические испытания, включая пациентов с атопическим дерматитом и ВИЧ-инфицированных. Показана индукция профиля антител аналогичного профилю, индуцируемому классической вакциной первого поколения, и продемонстрирована защита от зоонозных ортопоксвирусов на различных видах лабораторных животных. Imvanex/Imvamune лицензирована в странах Европы, Канаде и США, и, прежде всего, предназначена для первичной вакцинации пациентов с противопоказаниями к противооспенным вакцинам первого и второго поколений.

Противооспенная вакцина третьего поколения LC16m8, лицензированная в Японии, была получена на основе ВОВ штамм Lister путем множественных пассажей на первичной культуре клеток почки кролика при пониженной температуре (30°C). Клинические исследования показали значительное снижение побочных эффектов в сравнении с традиционной вакциной на основе штамма Lister. В клоновом варианте VAC LC16m8 аттенуация обусловлена однонуклеотидной делецией в гене B5R, кодирующем белок оболочки внеклеточных вирионов, приводящей к сбою рамки трансляции этого белка. LC16m8 продуцирует в клетках млекопитающих инфекционные вирусные частицы, но со сниженной способностью к распространению как в культурах клеток, так и в инфицированном/вакцинированном организме. LC16m8 является менее аттенуированной по сравнению с MVA, но репликативно компетентной вакциной.

Показана сравнимая с родительским штаммом Lister протективная эффективность LC16m8 в экспериментах на различных животных моделях [36, 37].

В Российской Федерации противооспенных вакцин третьего поколения нет. Новый подход к получению аттенуированных противооспенных вакцин четвертого поколения состоит во введении методами генетической инженерии направленных делеций/инсерций, нарушающих гены, контролирующие защитные реакции организма против вирусной инфекции, круг чувствительных хозяев вируса и др.

В России в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора в рамках разработки противооспенной вакцины четвертого поколения на основе штамма Л-ИВП ВОВ последовательным введением направленных делеций/инсерций создан рекомбинантный штамм VACΔ6 с нарушением шести генов вирулентности, кодирующих гемагглютинин (A56R), γ -интерферонсвязывающий белок (B8R), тимидинкиназу (J2R), комплементсвязывающий белок (C3L), Bcl-2-подобный ингибитор апоптоза (N1L) и ингибитор презентации антигенов главным комплексом гистосовместимости класса II (A35R), депонированный в государственной коллекции ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора [38].

Вариант ДНК-вакцинации с последующей вакцинацией живым аттенуированным вирусом VACΔ6 может рассматриваться как предпочтительный в плане безопасности. Следует отметить, что схема двукратной вакцинации не является оптимальной при проведении экстренной профилактики натуральной оспы, в этом случае предпочтительно однократное введение классической противооспенной вакцины на основе ВОВ штамм LIVP [39].

Клоновый вариант штамма Л-ИВП (LIVP) ВОВ (полученный в Институте вирусных препаратов (Москва) адаптацией штамма Elstree к размножению на коже телят [40] и полученный на его основе рекомбинантный штамм LIVP-GFP (в котором нарушен ген тимидинкиназы в результате встройки гена зеленого флуоресцентного белка [41]), которые можно рассматривать как прототипные противооспенные вакцины второго и четвертого поколений, соответственно [42].

Известно, что вакцинация вирусом осповакцины способствует формированию длительного иммунитета у вакцинированных людей [43]. Но, давая надежную защиту, оспопрививание может сопровождаться рядом осложнений, особенно у людей с врожденным или приобретенным иммунодефицитом. Поэтому существует необходимость в разработке специфических средств профилактики поствакцинальных осложнений. Таким средством является так называемый вакцинный иммуноглобулин (VIG), получаемый из сыворотки крови вакцинированных доноров (Fenner et. Al., 1989), однако использование препаратов, полученных из человеческой крови, всегда сопровождается определенным риском. Альтернативу вакцинному иммуноглобулину могли бы составить человеческие моноклональные антитела против ортопоксвирусов. Разработка рекомбинантных антител открывает новые перспективы в этой области. Наиболее предпочтительными являются полностью человеческие рекомбинантные антитела (fully human antibodies). Для их создания используют объединение переменных доменов антител человека, обладающих целевой активностью, с константными доменами иммуноглобулинов человека нужного изотипа. Один из способов получения целевых переменных доменов - их отбор из комбинаторных фаговых библиотек мини-антител человека [44].

В настоящее время разработана 250 рекомбинантных антител, обладающих терапевтическим потенциалом для лечения и экстренной профилактики инфекционных

заболеваний [45]. В частности, разрабатываются антитела против ортопоксвирусов [46, 47], к которым относятся вирусы натуральной оспы и оспы обезьян.

26 октября 1978 года Всемирная организация здравоохранения объявила об уничтожении вируса оспы в природе. Тем не менее, многие страны продолжают разрабатывать вакцины от этой вирусной инфекции. В частности, в России вакцина от оспы была зарегистрирована в ноябре 2022 года, пройдя до этого полномасштабные клинические испытания [48].

Таким образом, угроза возникновения ортопоксвирусной инфекции среди людей и животных в мире, в частности в Казахстане, существует. Эта может быть, путем завоза возбудителей ортопоксвирусных инфекций из со предельных государств или создания их методом обратной генетики, как при воссоздании вируса оспы лошадей канадскими вирусологами из Университета Альберты в Эдмонтоне Дэвидом Эванс.

В этой связи учеными НИИПББ РК в рамках грантовых проектов и программ целевого финансирования РК получены 2 аттенуированные штаммы вирусов ортопоксвирусной инфекции животных. Вакцины, изготовленные на их основе, относятся вакцинам третьего поколения. При этом аттенуированный штамм "КМ-40" вируса оспы верблюдов получен из эпизоотического штамма "М-96" вируса оспы верблюдов путем длительных последовательных пассажей на куриных эмбрионах. Вакцина, изготовленная на основе данного штамма вируса оспы верблюдов применена для ликвидации эпизоотии оспы верблюдов в 2020 году в Мангистауской области РК. Аттенуированный штамм "СР-65К" вируса оспы коров получен путем перемежающих пассажей эпизоотического штамма "CowpoxSAM" вируса оспы коров на куриных эмбрионах и в культуре клеток почки ягненка. На его основе разработана вакцина против оспы коров. На гомологичных видах и лабораторных животных установлено их безопасность и иммуногенность.

Следует отметить о том, что в связи эпидемиологической обстановкой в мире по ортопоксвирусной инфекции (оспа обезьяны, оспы коров и др.) в республике нет разработанных вакцин для иммунизации людей против этих болезней. Поэтому возникает необходимость разработки человеческих вакцин. Для этой цели необходимо предусмотреть возможность проведения исследовательских работ по разработке вакцин для людей против ортопоксвирусов используя, например, аттенуированного штамма "КМ-40" вируса оспы верблюдов, т.к. геном вируса оспы верблюдов на 99,0 % гомологичен геному вируса натуральной оспы [27–29].

В добавление к вышесказанному, до сих пор существуют и держат наготове современные технологии изготовления вакцины от натуральной оспы. Производство может быть расширено в любой момент [49].

Заключение

В заключении следует отметить о том, что угроза возникновения ортопоксвирусной инфекции среди людей и животных в мире, в частности в Казахстане, существует. В европейских странах, РФ и США разработаны вакцины разных поколений и имеют определенное количество доз вакцин против ортопоксвирусных инфекций, предназначенные для профилактической вакцинации медицинских работников, научных сотрудников, работающих с возбудителями данных инфекций и военнослужащих. В Казахстане разработаны 2 вакцины, предназначенные для профилактики ортопоксвирусной инфекции животных, в частности против оспы верблюдов и оспы коров. При разработке вакцин для

людей против ортопоксвирусов рассмотреть возможности проведения исследовательских работ используя этих вакцинных штаммов.

Финансирование: Статья подготовлена в рамках НТП «Совершенствование мер обеспечения биологической безопасности в Казахстане: противодействие опасным и особо опасным инфекциям»

Литература

1. Интернет-ресурс. Онищенко Г.Г., Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. Новые представители рода Orthopoxvirus https://infect-disjournal.ru/ru/jarticles_infection/944.html?SSr=240134b29502ffffff27c__07e70805021803-7e6
2. Интернет-ресурс. Poxviridae. In: ICTV 9th Report. 2012. Режим доступа: https://ictv.global/report_9th/dsDNA/poxviridae.
3. Vora N. M., Li Y., Geleishvili M., Emerson G. L., Khmaladze E., Maghlakelidze G., et al. Human infection with a zoonotic orthopoxvirus in the country of Georgia. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (13): 1223–1230. DOI: 10.1056/NEJMoa1407647.
4. Springer Y. P., Hsu C. H., Werle Z. R., Olson L. E., Cooper M. P., Castrodale L. J., et al. Novel Orthopoxvirus infection in an Alaska resident. *Clin. Infect. Dis.* 2017; 64 (12): 1737–1741. DOI: 10.1093/cid/cix219.
5. Lanave G., Dowgier G., Decaro N., Albanese F., Brogi E., Parisi A., et al. Novel Orthopoxvirus and lethal disease in cat, Italy. *Emerg. Infect. Dis.* 2018; 24 (9): 1665–1673. DOI: 10.3201/eid2409.171283
6. Онищенко Г. Г., Кириллов И. А., Махлай А. А., Борисевич С. В. Ортопоксвирусы: прошлое, настоящее и будущее. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2020; 75 (4): 300–305. DOI: 10.15690/vramn1363.
7. Интернет-ресурс. Ортопоксвирусные инфекции в мире. Минский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья (mosgeoz.by) <http://mosgeoz.by/stati/ortopoksvirusnye-infekcii-v-mire/>
8. Интернет-ресурс. Ортопоксвирусы: прошлые решения и будущие проблемы. Вирусы. Драйверы эволюции. Друзья .или враги? (wikireading.ru).
9. Frey S., Belshe R. Poxvirus dilemmas - putting pox into context // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 324-327.
10. Щелкунов С.Н., Сергеев А.А., Кабанов А.С. и др. Патогенность и иммуногенность вариантов вируса осповакцины при разных способах их введения мышам // *Инфекция и иммунитет.* - 2021, Т. 11, № 2, с. 357–364.
11. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, Ogoina D, et al. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017-18: a clinical and epidemiological report. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(8):872–879. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30294-4.
12. Besombes C, Gonofio E, Konamna X, Selekon B, et al. Intrafamily Transmission of Monkeypox Virus, Central African Republic, 2018. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(8):1602–1604. doi: 10.3201/eid2508.190112
13. Grönemeyer LL, Baltzer A, Broekaert S, Schrick L, et al. Generalised cowpox virus infection. *Lancet.* 2017;390(10104):1769. doi: 10.1016/S0140- 6736(17)31428-9.

14. Gujarati R, Reddy Karumuri SR, Babu TN, Janardhan B. A case report of buffalopox: a zoonosis of concern. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2019;85(3):348. doi: 10.4103/ijdvl.IJDVL_222_17.
15. Marinaik CB., Venkatesha MD., Gomes AR, Reddy P, et al. Isolation and molecular characterization of zoonotic Buffalopox virus from skin lesions of humans in India. *Int J Dermatol.* 2018;57(5): 590–592. doi: 10.1111/ijd.13890.
16. Riyesh T, Karuppusamy S, Bera BC, Barua S, et al. Laboratory-acquired buffalopox virus infection, India. *Emerg. Infect. Dis.* 2014;20(2):324–326. doi: In Press Onishchenko G et al. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(4):In Press 8 10.3201/eid2002.130358.
17. Dahiya SS, Kumar S, Mehta SC, Narnaware SD, et al. Camelpox: a brief review on its epidemiology, current status and challenges. *Acta Trop.* 2016;158:32–38. doi: 10.1016/j.actatropica.2016.02.014.
18. Erster O, Melamed S, Paran N, Weiss S, et al. First Diagnosed Case of Camelpox Virus in Israel. *Viruses.* 2018;10:78. doi: 10.3390/v10020078.
19. Lima MT, Oliveira GP, Afonso JAB, Souto R.J.C., et al. An Update on the Known Host Range of the Brazilian Vaccinia Virus: an Outbreak in Buffalo Calves. *Front Microbiol.* 2019;9:3327. doi: 10.3389/fmicb.2018.03327.
20. Bera B.C., Shanmugasundaram K, Barua S, Venkatesan G, et al. Zoonotic cases of camelpox infection in India. *Vet Microbiol.* 2011.152:29–38.
21. Balamurugan V, Venkatesan G, Bhanuprakash V, Singh RK. Camelpox, an emerging orthopox viral disease. *Indian J. Virol.* 2013;24(3):295–305. doi: 10.1007/s13337-013-0145-0.
22. Bera B.C., Barua S, Shanmugasundaram K, Anand T, et al. Genetic characterization and phylogenetic analysis of host-range genes of Camelpox virus isolates from India. *Virus disease.* 2015;26(3):151–162. doi: 10.1007/s13337-015-0266- 8.
23. Khalafalla AI, Abdelazim F. Human and Dromedary Camel Infection with Camelpox Virus in Eastern Sudan. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2017;17(4):281–284. doi: 10.1089/vbz.2016.2070.
24. Shchelkunov SN. An Increasing Danger of Zoonotic Orthopoxvirus Infections. *PLoS Pathog.* 2013.9(12):1–4. doi:10.1371/journal.ppat.1003756.
25. Shchelkunova GA, Shchelkunov S.N. 40 Years without Smallpox. *Acta Naturae.* 2017;9(4):4–12. doi: 10.32607/20758251-2017-9-4-4-12.
26. Гаврилова Е.В., Максютов Р.А., Щелкунов С.Н. Ортопоксвирусные инфекции: эпидемиология, клиника, диагностика (обзор) // Проблемы особо опасных инфекций. — 2013. — № 4. — С. 82–88.
27. Shchelkunov SN, Marennikova SS, Moyer RW. *Orthopoxviruses Pathogenic for Humans.* New York: Springer Science+Business Media, Inc.; 2005.
28. Бабкин И.В., Щелкунов С.Н. Молекулярная эволюция поксвирусов // Генетика. — 2008. — Т. 44. — № 8. — С. 1029–1044. [Babkin IV, Shhelkunov SN. Molekuljarnaja jevoljucija poksvirusov. *Genetika.* 2008;44(8):1029–1044. (In Russ.)]
29. Babkin IV, Babkina IN. A retrospective study of the orthopoxvirus molecular evolution. *Infect Genet Evol.* 2012;12(8):1597–1604. doi: 10.1016/j.meegid.2012.07.011.
30. Virus taxonomy: the classification and nomenclature of viruses. 9-th Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Book; 2012. 1327 p. 7. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, Ogoina D, et al. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017-18: a

clinical and epidemiological report. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(8):872–879. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30294-4.

31. Интернет-ресурс. Смерть от царапины. Врачи исследуют загадочную инфекцию - РИА Новости, 13.02.2024 (ria.ru)

32. Онищенко Г.Г., Дроздов И.Г. 30 лет после ликвидации оспы: исследования продолжаются. - 2010. - С. 189.

33. Гаврилова Е.В. Разработка метода видоспецифичной диагностики ортопоксвирусов, патогенных для человека, на основе использования мультиплексной ПЦР// Автореферат диссер. на соискание ученой ст. канд. биол. наук. -2007.

34. Овчинников А.В., Борисевич Г.В., Терентьев А.И. и др. Оптимизация накопления вируса вакцины при разработке противооспенных препаратов на основе культур клеток // Проблемы особо опасных инфекций. 2019; 1.

35. Перекрест В.В., Мовсесянц А.А., Мухачева А.В., Шевцов В.А., Шведов Д.В., Борисевич И.В. Препараты для специфической профилактики натуральной оспы, зарегистрированные в Российской Федерации // Биопрепараты. 2013. № 2. С. 4-13.

36. Sánchez-Sampedro L., Perdiguero B., Mejías-Pérez E., García-Arriaza J., Di Pilato M., Esteban M. The evolution of poxvirus vaccines. // *Viruses.* - 2015. - V. 7(4). - P 1726-1803.

37. Albarnaz J.D., Torres A.A. and Smith G.L. Modulating Vaccinia Virus Immunomodulators to Improve Immunological Memory. // *Viruses.* - 2018. - V. 10. - P. 101-134.

38. Интернет-ресурс. Патент RU2781070C1 - Живая аттенуированная культуральная вакцина для профилактики натуральной оспы и других ортопоксвирусных инфекций на основе вируса осповакцины и способы ее получения и применения - Google Patents.

39. Максютов Р. А., Якубицкий С. Н., и др. Сравнение кандидатных вакцин нового поколения против ортопоксвирусных инфекций человека. - Том 9 № 2 (33) 2017 // АСТА NATURAE.Sravnenie-kandidatnyh-vaktsin-novogo-pokoleniya-protiv-ortopoksvirusnyh-infektsiy-cheloveka %20(1).pdf

40. Shchelkunov S.N., Marennikova S.S., Moyer R.W. Orthopoxviruses pathogenic for humans. New York: Springer, 2005. 425 p.

41. Petrov I.S., Goncharova E.P., Pozdnyakov S.G., Shchelkunov S.N., Zenkova M.A., Vlasov V.V., Kolosova I.V. Antitumor effect of the LIVP-GFP recombinant vaccinia virus. *Dokl. Biol. Sci.*, 2013, vol. 451, no. 1, pp. 248–252. doi: 10.1134/S0012496613040133)

42. Щелкунов С.Н., Сергеев А.А., Пьянков С.А., и др. Противооспенная вакцинация на модели мышей // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2023;27(6):712-718 DOI 10.18699/VJGB-23-82. 19_Shchelkunov.pdf (vavilovj-icg.ru)

43. Маренникова С. С., Щелкунов С.Н. Патогенные для человека ортопоксвирусы. -М. 1998. - 375 с.

44. Хлусевич Я.А. Группоспецифические вируснейтрализующие рекомбинантные антитела против иммунодоминантного белка р35 ортопоксвирусов: получение и характеристика.// Диссерт. на соиск. уч. ст. канд. биол. наук, -2019. - С. 7.

45. Kaplon H. Antibodies to watch in 2019 / H. Kaplon, J.M. Reichert // *mAbs.* - 2019. -11(2). - P. 219-238

46. McCausland, M.M. Combination therapy of vaccinia virus infection with human anti-H3 and anti-B5 monoclonal antibodies in a small animal model / M.M. McCausland, M.R. Benhnia, L. Crickard, J. Laudenslager, S.W. Granger, T. Tahara, R. Kubo, L. Koriazova, S. Kato, S. Crotty // *Antiviral therapy.* - 2010. - 15(4). - P. 661-675.

47. Tikunova, N.V. Phage antibodies from combinatorial library neutralize vaccinia virus / N.V. Tikunova, V.V. Morozova, T.A. Batanova, E.F. Belanov, N.I. Bormotov, A.A. Plyichev // Hum Antibodies. - 2001. - 10(3-4). - P. 95-9.

48. Интернет-ресурс. Король мертв, да здравствует король! В день победы над оспой — о воссозданном вирусе - Газета.Ru (gazeta.ru).

ОРТОПОКСВИРУСТАР: ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ ЖӘНЕ АЛДЫН АЛУ ШАРАЛАРЫ (ШОЛУ)

М. Мамбеталиев 

«Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ғылыми-зерттеу институты» ЖШС,
Гвардейский қтк., Қазақстан
m.mambetalyev@biosafety.kz

Аннотация. Бұл ғылыми шолу мақалада әлемдегі ортопоксвирустық инфекциялардың эпидемиологиясы туралы, сондай-ақ Orthopoxvirus тектес вирустардың таксономиясы жөніндегі Халықаралық комитеттің жіктемесіне сәйкес олардың қоздырғыштарына негізделген вакциналарды әзірлеу және олардың даму кезеңдері, сондай-ақ Қазақстан Республикасындағы ортопоксвирустық инфекция жөніндегі зерттеулердің жай-күйі туралы ақпарат берілген.

Түйін сөздер: шешек; вирус; вакцина; аттенуация; шешекке егу.

ORTHOPOXVIRUSES: EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION (REVIEW)

М. Mambetaliyev 

LLP «Research Institute for Biological Safety Problems», Gvardeysky, Kazakhstan
m.mambetalyev@biosafety.kz

Abstract. This review article presents information on the epidemiology of orthopoxvirus infections worldwide, their causative agents according to the classification of the International Committee on Taxonomy of Viruses of the genus Orthopoxvirus, the strains used in the development and production of vaccines, the generations of vaccines that have been developed, as well as the current situation regarding orthopoxvirus infections in the Republic of Kazakhstan.

Keywords: pox; virus; vaccine; attenuation; vaccination.