

ОЦЕНКА ВОСПРИИМЧИВОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ К ВИРУСУ ОСПЫ КОРОВ ДЛЯ ВЫБОРА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ

А.Б. Алиева ^{ORCID}*, К.Б. Баракбаев ^{ORCID}, М.А. Азанбекова ^{ORCID}, Д.И. Мұзарап ^{ORCID},
Н.А. Сәрсенқұлова ^{ORCID}, М. Мамбеталиев ^{ORCID}, К.Д. Жугунисов ^{ORCID}

ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности»,
Национальный холдинг «QazBioPharm», Гвардейский, Республика Казахстан
*a.aliyeva@biosafety.kz

Аннотация. Вирус оспы коров относится к роду *Orthopoxvirus* и широко используется в качестве модели для изучения ортопоксвирусных инфекций. Несмотря на наличие данных о восприимчивости различных видов животных, оценка их восприимчивости в условиях стандартизированного эксперимента остаётся ограниченной.

Целью настоящего исследования явилась оценка восприимчивости лабораторных животных к вирусу оспы коров и обоснование выбора оптимальной экспериментальной модели.

В работе использовали штамм «COWPOX-SAM» вируса оспы коров. В качестве моделей применяли белых мышей, морских свинок и кроликов, инфицированных внутрикожно. Проводили клиническое наблюдение, оценивали течение инфекционного процесса и развитие патологических изменений.

У морских свинок инфекция протекала в лёгкой форме без летальных исходов. У белых мышей клинические проявления инфекции были слабо выражены и не сопровождалась развитием характерных кожных поражений. Наиболее выраженная клиническая картина наблюдалась у кроликов и характеризовалась развитием локальных и системных проявлений инфекции.

Полученные результаты показали, что наибольшей восприимчивостью к вирусу оспы коров обладают кролики, что позволяет рассматривать их как оптимальную экспериментальную модель для изучения патогенеза инфекции и оценки эффективности вакцинных и терапевтических препаратов.

Ключевые слова: вирус оспы коров, ортопоксвирусы, восприимчивость, экспериментальная модель, патогенез инфекции

Введение

Вирус оспы коров (ВОК), относящийся к роду *Orthopoxvirus* семейства *Poxviridae*, представляет собой ДНК-содержащий вирус со сложной структурной организацией, крупным геномом и способностью к репликации в цитоплазме инфицированных клеток. ВОК является одним из наиболее изученных представителей ортопоксвирусов и широко используется в качестве модельного объекта при исследовании механизмов репликации, взаимодействия с клеткой хозяина и формирования противовирусного иммунного ответа [1].

Исторически ВОК сыграл важную роль в развитии вакцинопрофилактики: на основе наблюдений за данным вирусом Э. Дженнер впервые продемонстрировал возможность формирования специфического иммунитета против натуральной оспы, что стало основой для развития иммунологии и профилактической медицины [2].

В настоящее время установлено, что ВОК обладает широким кругом хозяев. Несмотря на первоначальные представления о его циркуляции преимущественно среди крупного рогатого скота, доказано, что основными резервуарами вируса являются мелкие грызуны, а также другие дикие и сельскохозяйственные животные [3]. Вирус характеризуется высокой адаптационной пластичностью и способен инфицировать различные виды животных, включая человека, что определяет его зоонозное значение [4,5].

Дополнительный интерес к ВОК связан с его генетической неоднородностью и наличием различных филогенетических линий, что затрудняет интерпретацию экспериментальных данных и требует более детального изучения патогенеза и межвидовой передачи инфекции [6].

Изучение патогенеза инфекционных заболеваний, а также оценка эффективности вакцинных и терапевтических препаратов невозможны без использования адекватных экспериментальных

моделей. Выбор лабораторного животного является ключевым этапом исследования и определяется уровнем восприимчивости к возбудителю, а также способностью воспроизводить основные клинические и патологические проявления инфекции [7,8]. Использование подходящей модели животных позволяет не только изучать механизмы патогенеза и иммунного ответа, но и оценивать эффективность вакцинных препаратов, антивирусных средств и диагностических подходов [8].

В научной литературе описаны различные модели для изучения ортопоксвирусных инфекций, включая нечеловекообразных приматов, луговых собачек, африканских белок и иммунодефицитных мышей [8–10]. Несмотря на высокую информативность таких моделей, их применение ограничено высокой стоимостью, сложностью содержания и требованиями биологической безопасности.

В связи с этим особую актуальность приобретает использование традиционных лабораторных животных, таких как мыши, морские свинки и кролики, как доступных и воспроизводимых моделей.

Целью настоящего исследования является оценка восприимчивости различных видов лабораторных животных к ВОК с последующим обоснованием выбора оптимальной экспериментальной модели.

Материалы и методы исследований. *Вирус и животные.* В настоящем исследовании использовали эпизоотический штамм «COWPOX-CAM» ВОК с биологической активностью ($5,50 \pm 0,11$) lg ТЦД₅₀/мл.

В эксперимент были включены интактные лабораторные животные, не имеющие признаков инфекционных заболеваний и прошедшие карантин: беспородные белые мыши в возрасте 8–15 суток массой тела 16–18 г ($n = 10$), кролики породы шиншилла в возрасте 12–18 месяцев со средней массой тела 1,5–2,0 кг ($n = 10$), морские свинки гладкошерстной породы в возрасте 1,5 месяцев с массой тела 700–800 г ($n = 10$). Подбор экспериментальных животных осуществляли с учетом их физиологического состояния, возраста и массы тела.

Контрольная группа. Для каждого вида животных были сформированы контрольные группы ($n = 2$), которым вводили физиологический раствор в аналогичных объемах.

Доза и метод инфицирования животных. Инфицирование животных осуществляли внутрикожным способом. В качестве инфекционного материала использовали вируссодержащую суспензию штамма «COWPOX-CAM» ВОК. Доза инфицирования составляла 316 ТЦД₅₀ на животное, что обеспечивало воспроизводимое развитие инфекционного процесса. Объем вводимого инокулята зависел от вида животного и составлял: 100 мкл – для мышей, 500 мкл – для морских свинок, 1000 мкл – для кроликов.

Перед введением вирусного материала кожный участок подвергали антисептической обработке 70%-ным раствором этилового спирта.

Биоэтические аспекты исследования. Эксперименты с лабораторными животными проводились с соблюдением биоэтических норм и правил обращения с экспериментальными животными. Проведение исследований одобрено локальной комиссией по биоэтике Научно-исследовательского института проблем биологической безопасности Министерства здравоохранения Республики Казахстан (протокол № 1 от 14 июня 2023 года).

Условия содержания и наблюдение за животными. Наблюдение за инфицированными животными проводили ежедневно в течение 14–21 суток с момента заражения. Животные до начала и в ходе эксперимента содержались в условиях вивария в специализированных клетках на стандартном рационе кормления со свободным доступом к воде в соответствии с действующими рекомендациями по содержанию лабораторных животных [11].

Результаты исследований. В ходе экспериментальных исследований установлены выраженные межвидовые различия в восприимчивости лабораторных животных к ВОК при внутрикожном способе заражения.

У морских свинок клинические признаки инфекции регистрировались у 7 из 10 животных на 2–4 сутки после заражения. Инфекционный процесс характеризовался лёгким течением и преимущественно локальными проявлениями. В месте введения вируса на 3 сутки формировались розеола диаметром 3–4 мм, которые к 7–8 суткам наблюдения увеличивались до 6–7 мм.

У животных контрольной группы клинические признаки инфекции не регистрировались в течение всего периода наблюдения. Результаты исследований представлены на рисунке 1.



Рис. 1. Клинические проявления инфекции у морских свинок, инфицированных штаммом «COWPOX-CAM» ВОК

На рисунке 1 показана динамика развития местных изменений у морских свинок: от начальной стадии (1-е сутки) до формирования розеол (3–8 сутки), тогда как у контрольных животных патологические изменения отсутствовали.

Рисунок 1Б отражает раннюю стадию инфекционного процесса, сопровождающуюся незначительными изменениями тканей. В дальнейшем (рис. 1Г) отмечается увеличение очага поражения, однако выраженных патологических изменений не наблюдается. В частности, у морских свинок не выявлено формирования пустул и некротических очагов, а клинические проявления оставались ограниченными и слабо выраженными.

Общие клинические признаки включали умеренное угнетение, взъерошенность шерсти и гиперемию слизистых оболочек. У 3 из 10 морских свинок регистрировались единичные, слабо выраженные дополнительные признаки, включая серозно-гнойные выделения из носа и глаз, а также незначительное снижение активности и аппетита.

Летальных исходов среди морских свинок не зарегистрировано, что указывает на низкую восприимчивость данного вида животных к ВОК.

У кроликов клинические признаки инфекции развивались у 10 из 10 животных. Уже на 3–4 сутки в месте введения вируса формировался плотный инфильтрат диаметром 26–32 мм, который к 5–6 суткам подвергался некротическим изменениям с формированием центрального очага некроза.

У всех животных отмечались выраженные местные воспалительные реакции, включая отёчность тканей и гиперемию. На 7–8 сутки у 8 из 10 животных наблюдалось появление папулезной сыпи на безволосых участках кожи (внутренняя поверхность ушей, область живота и анального отверстия).

Системные проявления инфекции включали: повышение температуры тела до 43,1–43,3 °С; развитие ринита и конъюнктивита; снижение аппетита и двигательной активности; увеличение регионарных лимфатических узлов. Результаты клинических наблюдений представлены на рисунке 2.



А – инфильтрат округлой формы (d – 26-33 мм), без гемморрагии



Б – развитие конъюнктивита, кератита и слизистого или слизисто-гнойного ринита



В – обильное густое гнойное выделение серовато-белого цвета из носовой полости



Г – папулезная сыпь, сопровождающаяся воспалительными изменениями в области анального отверстия



Д - контроль



Рисунок 2. Клинические признаки инфекции у кроликов, инфицированных штаммом «COWPOX-CAM» ВОК

На 5–6-е сутки в центре инфильтрата формировался некротический участок, сопровождающийся гемморрагическими изменениями. Вокруг инфильтрата отмечалась отечность тканей. На 7–8-е сутки на безволосых участках кожи (внутренняя поверхность ушей, нижняя часть живота, область анального отверстия) у кроликов появлялась папулезная сыпь. У инфицированных животных отмечались снижение аппетита, вялость и уменьшение двигательной активности. На 6–7-е сутки у кроликов развивались гнойные выделения из носа, конъюнктивит (рис. 2Б), кератит, а также слизистый или слизисто-гнойный ринит (рис. 2В). Кроме того, наблюдалось увеличение лимфатических узлов в области паха и коленного сустава, также повышение температуры тела до

43,1–43,3 °С, зарегистрированное у 9 из 10 кроликов. Ежедневный мониторинг температуры тела показал ее повышение в диапазоне 39,7–43,6 °С.

В динамике заболевания у 6 из 10 кроликов после острого периода наблюдался постепенный регресс патологических изменений с формированием язвенных дефектов и последующим заживлением. В то же время у 4 из 10 животных отмечались осложнённые формы течения, сопровождающиеся образованием абсцессов и геморрагическими проявлениями (рис. 3).



Рисунок 3. Клинические проявления у кроликов после перенесённой инфекции, вызванной ВОК

В проведённых опытах на кроликах показано, что инфекционный процесс протекал неодинаково. У части животных наблюдались выраженные воспалительные и деструктивные изменения кожи, однако при этом общее состояние оставалось удовлетворительным и в дальнейшем происходило постепенное восстановление. В период выздоровления снижалась выраженность клинических признаков, повышалась активность животных, восстанавливался аппетит и нормализовалось поведение.

Полученные данные свидетельствуют о высокой восприимчивости кроликов к ВОК с развитием развернутой клинической картины заболевания.

В проведённых экспериментах установлено, что у белых мышей инфекция, вызванная ВОК, характеризовалась ограниченными клиническими проявлениями. У инфицированных животных отмечались угнетение общего состояния, снижение двигательной активности, отказ от корма и взъерошенность шерстного покрова. При этом выраженные кожные поражения, характерные для ортопоксвирусной инфекции, у белых мышей не формировались. Летальные исходы в ходе эксперимента не наблюдались.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о восприимчивости белых мышей к ВОК, однако клинические проявления инфекции носили слабо выраженный характер и не сопровождались развитием типичных кожных изменений.

У животных контрольных групп (по 2 особи каждого вида), которым вводили стерильную среду без вируса, клинические признаки заболевания не регистрировались в течение всего периода наблюдения, что подтверждает связь выявленных изменений с воздействием вируса.

Проведённая оценка показала, что восприимчивость лабораторных животных к ВОК различалась в зависимости от вида. У кроликов инфекция протекала с развитием выраженных местных и системных проявлений. У белых мышей клинические признаки инфекции были слабо выражены и не сопровождались развитием характерных кожных поражений. У морских свинок инфекция протекала в лёгкой форме без летальных исходов.

Обсуждение. В настоящем исследовании проведена оценка восприимчивости лабораторных животных к ВОК в условиях стандартизированного эксперимента. Полученные результаты показали, что характер инфекционного процесса и степень выраженности клинических проявлений существенно зависят от вида животного, что согласуется с данными литературы [12–14].

У морских свинок инфекция протекала преимущественно в лёгкой форме и сопровождалась ограниченными локальными изменениями в месте инокуляции. Клинические проявления были слабо выражены, не сопровождались развитием некротических поражений и не приводили к гибели животных. Это свидетельствует о низкой восприимчивости данного вида животных к ВОК и ограничивает их использование в качестве адекватной модели для изучения патогенеза инфекции.

В отличие от кроликов, у белых мышей клинические проявления инфекции были слабо выражены и не сопровождались развитием характерных кожных поражений, типичных для ортопоксвирусной инфекции. У инфицированных животных отмечались ограниченные признаки заболевания, включая снижение двигательной активности, угнетение общего состояния и взъерошенность шерстного покрова. Полученные данные свидетельствуют о восприимчивости белых мышей к ВОК, однако инфекционный процесс у данного вида животных протекал без выраженных местных проявлений. Аналогичные данные представлены в литературе, где показано, что течение инфекции у мышей зависит от возраста животных, характеристик вирусного штамма и способа инфицирования [12–16].

Наиболее выраженные клинические проявления инфекции зарегистрированы у кроликов. У данного вида животных формировалась развернутая клиническая картина, включающая развитие инфильтративных и некротических поражений кожи, а также системные проявления инфекции. Динамика патологического процесса характеризовалась последовательной сменой стадий воспаления, некроза и последующего восстановления тканей.

Согласно литературным данным, внутрикожное инфицирование кроликов позволяет воспроизводить характерные кожные поражения, типичные для ортопоксвирусной инфекции [19]. Полученные нами результаты согласуются с этими данными и подтверждают, что кролики являются восприимчивой и удобной моделью для изучения патогенеза заболевания.

Развитие выраженных кожных поражений при внутрикожном введении вируса, вероятно, связано с его активной репликацией в клетках эпителия с последующим развитием воспалительных и некротических изменений. Наблюдаемые патологические изменения, включая формирование инфильтратов и некротических очагов, согласуются с результатами других исследований [21, 22].

У части животных (4 из 10) отмечались осложнённые формы течения инфекции, сопровождающиеся образованием абсцессов и геморрагическими изменениями. Такие изменения, вероятно, связаны с выраженной воспалительной реакцией и вовлечением сосудистого компонента, что также описано при ортопоксвирусных инфекциях [23–31].

В настоящем исследовании оценку инфекционного процесса проводили на основании клинических признаков и общего состояния животных. Дополнительные вирусологические и серологические исследования (ПЦР, ИФА, ВНА) в рамках данной работы не проводились, что следует учитывать при интерпретации полученных результатов.

Таким образом, полученные данные показывают, что восприимчивость лабораторных животных к ВОК и характер течения инфекции различаются в зависимости от вида. Это необходимо учитывать при выборе экспериментальной модели. С учётом полученных результатов кролики могут рассматриваться как наиболее подходящая модель для изучения патогенеза ВОК и оценки эффективности вакцинных и терапевтических препаратов.

Заключение. В ходе проведённого исследования установлено, что чувствительность лабораторных животных к ВОК различается в зависимости от вида.

У морских свинок инфекция протекала в лёгкой форме и сопровождалась слабо выраженными клиническими изменениями. У белых мышей клинические проявления инфекции носили ограниченный характер и не сопровождались развитием типичных кожных поражений.

Наиболее выраженная клиническая картина наблюдалась у кроликов и характеризовалась развитием кожных и системных проявлений инфекции, что позволяет рассматривать данный вид животных как наиболее подходящую экспериментальную модель для изучения патогенеза ортопоксвирусных инфекций и оценки эффективности вакцинных и лечебно-профилактических препаратов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (№ BR218004/0223).

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории «Коллекции микроорганизмов» и «Технологии готовых форм биопрепаратов» за оказанную помощь при выполнении научно-исследовательской работы по теме статьи и руководству Научно-исследовательского института проблем биологической безопасности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Литература

1. Bruneau R.C., et al. Cowpox viruses: a zoo full of viral diversity and lurking threat. *Viruses*. 2023; 15(3), с. 623. <https://doi.org/10.3390/v15030623>.
2. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*. 2005;18(1): С. 21–25. <https://doi.org/10.1080/08998280.2005.11928028>.
3. Гаврилова Е.В. Ортопоксвирусные инфекции: эпидемиология, клиническая картина и диагностика. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2013; № 4. С. 82–87.
4. Shchelkunov S.N. An increasing danger of zoonotic orthopoxvirus infections. *PLoS Pathogens*. 2013; 9(12):e1003756. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003756>.
5. Shchelkunova G.A., Shchelkunov S.N. 40 years without smallpox. *Acta Naturae*. 2017; 9(4): С. 4–12.
6. Львов Д.К. Оспа коров. В: *Руководство по вирусологии: вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова*. М.: Медицинское информационное агентство; 2013. С. 668–670.
7. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. *Лабораторные животные: разведение, содержание, использование в эксперименте*. Киев: Вища школа; 1983. 383 с.
8. Hutson C.L., Abel J.A., Carroll D.S., et al. Comparison of West African and Congo Basin monkeypox viruses in BALB/c and C57BL/6 mice. *PLoS ONE*. 2009;5(1):e8912. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008912>.
9. Marriott K.A., Parkinson C.V., Morefield S.I., et al. Clonal vaccinia virus grown in cell culture fully protects monkeys from lethal monkeypox challenge. *Vaccine*. 2007; 26(5): С. 581–588. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.11.038>.
10. Osorio J.E., Iams K.P., Meteyer C.U., Rocke T.E. Comparison of monkeypox virus pathogenesis in mice by in vivo imaging. *PLoS ONE*. 2009;4(8):e6592. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006592>.
11. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. 8th ed. Washington, DC: National Academy Press; 2011. 246 p.
12. Hutson C.L., Olson V.A., Carroll D.S., et al. A prairie dog animal model of systemic orthopoxvirus disease using West African and Congo Basin strains of monkeypox virus. *Journal of General Virology*. 2009;90(2): С. 323–333. <https://doi.org/10.1099/vir.0.005108-0>.
13. Zaucha G.M., Jahrling P.B., Geisbert T.W., et al. The pathology of experimental aerosolized monkeypox virus infection in cynomolgus monkeys. *Laboratory Investigation*. 2001;81(12): С. 1581–1600. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3780362>.
14. Reed K.D., Melski J.W., Graham M.B., et al. The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(4): С. 342–350. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032299>.
15. Reith R.W., Williamson J.D. Pathogenesis of vaccinia and cowpox infections // *Poxvirus and Iridovirus Meeting*. 1996. С. 364.
16. Mims C.A. The response of mice to the intravenous injection of cowpox virus. *British Journal of Experimental Pathology*. 1968;49(4): С. 361–363.
17. Chen N., Li G., Liszewski M.K., et al. Virulence differences between monkeypox virus isolates from West Africa and the Congo Basin. *Journal of Virology*. 2005;79(20): С. 13100–13107. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.20.13100-13107.2005>.
18. Americo J.L., Moss B., Earl P.L. Identification of wild-derived inbred mouse strains highly susceptible to monkeypox virus infection. *Journal of Virology*. 2010;84(16): С. 8172–8180. <https://doi.org/10.1128/JVI.00521-10>.
19. Маренникова С.С., Щелкунов С.Н. *Патогенные для человека ортопоксвирусы*. М.: КМК; 1998. 386 с.
20. Hammarlund E., Lewis M.W., Carter S.V., et al. Multiple diagnostic techniques identify protective immunity against monkeypox. *Nature Medicine*. 2005;11(9): С. 1005–1011. <https://doi.org/10.1038/nm1273>.
21. McFadden G. Poxvirus tropism. *Nature Reviews Microbiology*. 2005;3(3): С. 201–213. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1099>.
22. Онищенко Г.Г., и др. Ортопоксвирусы: современное состояние проблемы. *Вестник РАМН*. 2020;75(4): С. 300–305. <https://doi.org/10.15690/vramn1360>.
23. Fenner F., Henderson D.A., Arita I., et al. *Smallpox and its eradication*. Geneva: World Health

Organization; 1988. 1460 p.

24. Essbauer S., Pfeffer M., Meyer H. Zoonotic poxviruses. *Veterinary Microbiology*. 2010;140(3–4): C. 229–236. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.08.026>.

25. Moss B. Poxviridae: the viruses and their replication. B: Knipe D.M., Howley P.M. *Fields Virology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. C. 2129–2159.

26. Reynolds M.G., Damon I.K. Outbreaks of human monkeypox after cessation of smallpox vaccination. *Trends in Microbiology*. 2012;20(2): C. 80–87. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2011.12.001>.

27. Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. 1392 p.

28. Murphy K., Weaver C. *Janeway's Immunobiology*. 9th ed. New York: Garland Science; 2017. 904 p.

29. Гендон Ю.З., Черно́с В.И. Информосомы клеток HeLa, заражённых вирусом осповакцины. *Молекулярная биология*. 1968; № 2. С. 727–735.

30. Mätz-Rensing K., Yue C., Ellerbrok H., et al. Limited susceptibility of rhesus macaques to cowpox virus infection. *Primate Biology*. 2017;4: C. 163–171. <https://doi.org/10.5194/pb-4-163-2017>.

31. Johnson R.F., Dyall J., Ragland D.R., et al. Aerosol exposure of rhesus macaques to cowpox virus Brighton Red. *Journal of General Virology*. 2016;97(9): C. 2213–2222. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000538>.

References

1. Bruneau R.C., et al. Cowpox viruses: a zoo full of viral diversity and lurking threat. *Viruses*. 2023; 15(3): 623. <https://doi.org/10.3390/v15030623>

2. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*. 2005;18(1): 21–25. <https://doi.org/10.1080/08998280.2005.11928028>

3. Gavrilova E.V. Ortopoksvirusnye infektsii: epidemiologiya, klinicheskaya kartina i diagnostika. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2013; №4: 82–87.

4. Shchelkunov S.N. An increasing danger of zoonotic orthopoxvirus infections. *PLoS Pathogens*. 2013; 9(12): e1003756. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003756>

5. Shchelkunova G.A., Shchelkunov S.N. 40 years without smallpox. *Acta Naturae*. 2017; 9(4): 4–12.

6. Lvov D.K. Ospa korov. In: *Rukovodstvo po virusologii: virusy i virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh*. Ed. D.K. Lvov. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2013: 668–670.

7. Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I., Zakhariya E.A., Zapadnyuk B.V. *Laboratornye zhivotnye: razvedenie, sodержanie, ispol'zovanie v eksperimente*. Kiev: Vysshaya shkola; 1983. 383 p.

8. Hutson C.L., Abel J.A., Carroll D.S., et al. Comparison of West African and Congo Basin monkeypox viruses in BALB/c and C57BL/6 mice. *PLoS ONE*. 2009;5(1): e8912. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008912>

9. Marriott K.A., Parkinson C.V., Morefield S.I., et al. Clonal vaccinia virus grown in cell culture fully protects monkeys from lethal monkeypox challenge. *Vaccine*. 2007; 26(5): 581–588. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.11.038>

10. Osorio J.E., Iams K.P., Meteyer C.U., Rocke T.E. Comparison of monkeypox virus pathogenesis in mice by in vivo imaging. *PLoS ONE*. 2009;4(8): e6592. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006592>

11. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. 8th ed. Washington, DC: National Academy Press; 2011. 246 p.

12. Hutson C.L., Olson V.A., Carroll D.S., et al. A prairie dog animal model of systemic orthopoxvirus disease using West African and Congo Basin strains of monkeypox virus. *Journal of General Virology*. 2009;90(2): 323–333. <https://doi.org/10.1099/vir.0.005108-0>

13. Zaucha G.M., Jahrling P.B., Geisbert T.W., et al. The pathology of experimental aerosolized monkeypox virus infection in cynomolgus monkeys. *Laboratory Investigation*. 2001;81(12): 1581–1600. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3780362>

14. Reed K.D., Melski J.W., Graham M.B., et al. The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(4): 342–350. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032299>.

15. Reith R.W., Williamson J.D. Pathogenesis of vaccinia and cowpox infections. *Poxvirus and Iridovirus Meeting*. 1996: 364.

16. Mims C.A. The response of mice to the intravenous injection of cowpox virus. *British Journal of Experimental Pathology*. 1968;49(4): 361–363.
17. Chen N., Li G., Liszewski M.K., et al. Virulence differences between monkeypox virus isolates from West Africa and the Congo Basin. *Journal of Virology*. 2005;79(20): 13100–13107. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.20.13100-13107.2005>
18. Americo J.L., Moss B., Earl P.L. Identification of wild-derived inbred mouse strains highly susceptible to monkeypox virus infection. *Journal of Virology*. 2010;84(16): 8172–8180. <https://doi.org/10.1128/JVI.00521-10>
19. Marennikova S.S., Shchelkunov S.N. *Patogennye dlya cheloveka ortopoksvirusy*. Moscow: KMK; 1998. 386 p.
20. Hammarlund E., Lewis M.W., Carter S.V., et al. Multiple diagnostic techniques identify protective immunity against monkeypox. *Nature Medicine*. 2005;11(9): 1005–1011. <https://doi.org/10.1038/nm1273>
21. McFadden G. Poxvirus tropism. *Nature Reviews Microbiology*. 2005;3(3): 201–213. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1099>
22. Onishchenko G.G., et al. Ortopoksvirusy: sovremennoe sostoyanie problemy. *Vestnik RAMN*. 2020;75(4): 300–305. <https://doi.org/10.15690/vramn1360>
23. Fenner F., Henderson D.A., Arita I., et al. *Smallpox and its eradication*. Geneva: World Health Organization; 1988. 1460 p.
24. Essbauer S., Pfeiffer M., Meyer H. Zoonotic poxviruses. *Veterinary Microbiology*. 2010;140(3–4): 229–236. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.08.026>
25. Moss B. Poxviridae: the viruses and their replication. In: Knipe D.M., Howley P.M. *Fields Virology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013: 2129–2159.
26. Reynolds M.G., Damon I.K. Outbreaks of human monkeypox after cessation of smallpox vaccination. *Trends in Microbiology*. 2012;20(2): 80–87. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2011.12.001>
27. Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. 1392 p.
28. Murphy K., Weaver C. *Janeway's Immunobiology*. 9th ed. New York: Garland Science; 2017. 904 p.
29. Gendon Yu.Z., Chernos V.I. Informosomy kletok HeLa, zarzhennykh virusom ospovaktsiny. *Molekulyarnaya biologiya*. 1968; №2: 727–735.
30. Mätz-Rensing K., Yue C., Ellerbrok H., et al. Limited susceptibility of rhesus macaques to cowpox virus infection. *Primate Biology*. 2017;4: 163–171. <https://doi.org/10.5194/pb-4-163-2017>
31. Johnson R.F., Dyall J., Ragland D.R., et al. Aerosol exposure of rhesus macaques to cowpox virus Brighton Red. *Journal of General Virology*. 2016;97(9): 2213–2222. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000538>

ЗЕРТХАНАЛЫҚ ЖАНУАРЛАРДЫҢ СИЫР ШЕШЕГІ ВИРУСЫНА СЕЗІМТАЛДЫҒЫН БАҒАЛАУ ЖӘНЕ ЭКСПЕРИМЕНТТІК МОДЕЛЬДІ ТАҢДАУ

А.Б. Алиева* , К.Б Баракбаев , М.А. Азанбекова , Д.И. Мұзарап , Н.А. Сәрсенқұлова , М. Мамбеталиев , К.Д. Жугунисов 

«Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ғылыми-зерттеу институты» ЖШС, «QazBioPharm»
ұлттық холдингі, Гвардейский, Қазақстан Республикасы

*a.aliyeva@biosafety.kz

Аннотация. Сиыр шешегі вирусы *Orthopoxvirus* туысына жатады және ортопоксвирустық инфекцияларды зерттеуде модельдік объект ретінде кеңінен қолданылады. Әртүрлі жануар түрлерінің осы вирусқа сезімталдығы туралы мәліметтер болғанымен, олардың сезімталдығын стандартталған эксперименттік жағдайларда бағалау жеткілікті деңгейде зерттелмеген.

Осы зерттеудің мақсаты – зертханалық жануарлардың сиыр шешегі вирусына сезімталдығын бағалау және оңтайлы эксперименттік модельді таңдау болып табылады.

Жұмыста сиыр шешегі вирусының «COWPOX-SAM» штаммы қолданылды. Эксперименттік модель ретінде ақ тышқандар, теңіз шошқалары және қояндар пайдаланылып, олар тері ішіне енгізу арқылы жұқтырылды. Жануарларға клиникалық бақылау жүргізіліп, инфекциялық процестің өтуі

және патологиялық өзгерістердің дамуы бағаланды.

Теңіз шошқаларында инфекция жеңіл түрде өтіп, өлім жағдайлары тіркелмеді. Ақ тышқандарда инфекцияның клиникалық белгілері әлсіз дәрежеде байқалып, өзіне тән терілік зақымданулар байқалмады. Қояндарда инфекцияның жергілікті және жүйелік көріністерімен сипатталатын айқын клиникалық көрініс дамыды.

Алынған нәтижелер қояндардың сиыр шешегі вирусына ең жоғары сезімталдыққа ие екенін көрсетті және оларды инфекция патогенезін зерттеу, сондай-ақ вакциналар мен емдік препараттардың тиімділігін бағалау үшін оңтайлы эксперименттік модель ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: сиыр шешегі вирусы, ортопоксвирустар, сезімталдық, эксперименттік модель, инфекция патогенезі

ASSESSMENT OF THE SUSCEPTIBILITY OF LABORATORY ANIMALS TO COWPOX VIRUS FOR THE SELECTION OF AN EXPERIMENTAL MODEL

A.B. Aliyev ^{ib} a*, K.B. Barakbayev ^{ib}, M.A. Azanbekova ^{ib}, D.I. Muzarap ^{ib}, N.A. Sarsenkulova ^{ib}, M. Mambetaliev ^{ib}, K.D. Zhugunissoy ^{ib}

LLP «Research Institute for Biological Safety Problems», National holding «QazBioPharm»,
Guardeyskiy, Republic of Kazakhstan

*a.aliyeva@biosafety.kz

Abstract. Cowpox virus, belonging to the genus *Orthopoxvirus*, is widely used as a model for studying orthopoxvirus infections. Despite the availability of data on the susceptibility of different animal species, its assessment under standardized experimental conditions remains limited.

The aim of this study was to assess the susceptibility of laboratory animals to cowpox virus and to substantiate the selection of an optimal experimental model.

The epizootic strain “COWPOX-CAM” of cowpox virus was used in this study. White mice, guinea pigs, and rabbits were employed as experimental models and infected via the intradermal route. Clinical observations were performed, and the course of the infectious process and the development of pathological changes were evaluated.

In guinea pigs, the infection was mild and not associated with mortality. In white mice, the clinical manifestations of infection were mild and were not accompanied by the development of characteristic skin lesions. In rabbits, a pronounced clinical course was observed, including both local and systemic manifestations of infection.

The results obtained indicate that rabbits demonstrate the highest susceptibility to cowpox virus and can be considered the most appropriate experimental model for studying the pathogenesis of infection and evaluating the efficacy of vaccines and therapeutic agents.

Keywords: cowpox virus, orthopoxviruses, susceptibility, experimental model, pathogenesis